



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0024933

(51)⁷ C07D 401/04; A61K 31/4709; A61P
9/12

(13) B

(21) 1-2014-00811

(22) 12/09/2012

(86) PCT/EP2012/067744 12/09/2012

(87) WO2013/037779 21/03/2013

(30) PCT/CN2011/079673 15/09/2011 CN

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/07/2014 316A

(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)

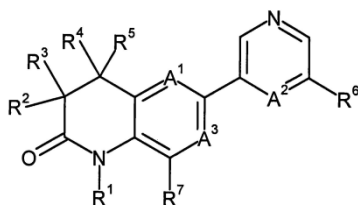
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) Johannes Aebi (CH); Kurt Amrein (CH); Benoit Hornsperger (FR); Henner Knust (DE); Bernd Kuhn (CH); Yongfu Liu (CN); Hans P. Maerki (CH); Alexander V. Mayweg (DE); Peter Mohr (CH); Xuefei Tan (US); Mingwei Zhou (CN).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DIHYDROQUINOLIN-2-ON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I):



(I)

trong đó R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A¹, A² và A³ là như được xác định trong bản mô tả và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu cơ hữu ích để điều trị hoặc phòng bệnh ở động vật có vú, và cụ thể các chất ức chế aldosteron syntaza (CYP11B2 hoặc CYP11B1) để điều trị hoặc phòng bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, hội chứng cường aldosteron nguyên phát và hội chứng Cushing.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong bản mô tả này, các tác giả sáng chế mô tả các chất ức chế aldosteron syntaza có khả năng bảo vệ cơ quan/mô bị tổn thương do thừa aldosteron tuyệt đối hoặc tương đối gây ra. Ở những nước phát triển, bệnh tăng huyết áp ảnh hưởng đến khoảng 20% dân số ở tuổi trưởng thành. Ở những người trong độ tuổi 60 hoặc già hơn, tỷ lệ này tăng trên 60%. Các đối tượng bị tăng huyết áp có nguy cơ gặp các biến chứng sinh lý khác tăng bao gồm đột quỵ, nhồi máu cơ tim, rung tâm nhĩ, suy tim, bệnh mạch ngoại vi và suy thận. Hệ renin angiotensin aldosteron là con đường có liên quan đến chứng tăng huyết áp, thể tích và sự cân bằng muối và gần hơn là góp phần trực tiếp vào để phá hủy cơ quan đích trong các giai đoạn tiến triển của bệnh suy tim hoặc bệnh thận. Các chất ức chế ACE và các chất phong bế thụ thể angiotensin (các ARB) được sử dụng thành công để cải thiện thời gian và chất lượng sống của các bệnh nhân. Các thuốc này không đem lại sự bảo vệ tối đa. Trong số tương đối lớn các bệnh nhân, ACE và ARB dẫn đến hiện tượng phá vỡ aldosteron, hiện tượng trong đó các mức aldosterone, sau khi giảm ban đầu lần thứ nhất, trở về các mức bệnh lý. Đã chứng minh được rằng hậu quả tiêu cực khi mức aldosteron tăng không thích hợp (liên quan đến mức muối tiêu thụ/mức muối) có thể được giảm thiểu bằng cách phong bế aldosteron bằng các chất đối kháng thụ thể corticoit khoáng. Sự ức chế trực tiếp quá trình tổng hợp aldosteron được mong đợi là tạo ra sự bảo vệ thậm chí tốt hơn vì nó cũng sẽ làm giảm các tác dụng không thuộc hệ gen của aldosteron.

Các ảnh hưởng của aldosteron đối với việc vận chuyển Na/K làm tăng quá trình tái hấp thu natri và nước và làm tăng sự bài tiết kali trong thận. Tất cả các quá trình này đều làm tăng thể tích máu và, do đó làm tăng huyết áp. Bên cạnh vai trò điều tiết sự tái hấp thu natri trong thận, aldosteron còn có thể có các tác động lên thận, hệ tim

và mạch, đặc biệt là trong trường hợp “natri cao”. Trong các điều kiện này, aldosteron được chỉ ra là làm tăng căng thẳng gây oxi hóa, mà cuối cùng có thể góp phần vào gây tổn thương cho các cơ quan. Việc truyền aldosteron vào các con chuột bị tổn thương thận (hoặc bằng cách xử lý bằng muối ở nồng độ cao hoặc cuối cùng bằng cách cắt bỏ thận) để tạo ra một loạt tổn thương đối với thận bao gồm giãn cầu thận, tổn thương tế bào có chân, viêm kẽ mô, sự tăng sinh tế bào màng mao mạch và xơ hóa mà được phản ánh bằng protein niệu. Đặc biệt hơn, aldosteron được chỉ ra làm tăng sự biểu hiện của phân tử kết dính ICAM-1 trong thận. ICAM-1 có liên quan đặc biệt đến bệnh viêm cầu thận. Tương tự, aldosteron được chỉ ra là làm tăng sự biểu hiện của các xytokin viêm, như interleukin IL-1b và IL-6, MCP-1 và osteopontin. Ở cấp độ tế bào, đã chứng minh được rằng trong các nguyên bào sợi mạch, aldosteron được chỉ ra là làm tăng sự biểu hiện của collagen typ I mARN, hợp chất trung gian xơ hóa. Aldosteron còn kích thích sự tích tụ collagen typ IV trong các tế bào màng nang ở chuột và kích thích biểu hiện chất ức chế của chất hoạt hóa plasminogen 1 (PAI-1) trong các tế bào cơ trơn. Tóm lại, aldosteron nổi lên như là hormone chính liên quan đến việc gây tổn thương cho thận. Aldosteron đóng vai trò quan trọng tương đương trong việc trung gian gây ra nguy cơ tim mạch.

Có bằng chứng tiền lâm sàng rõ ràng cho thấy rằng các chất đối kháng MR (spironolacton và eplerenon) có tác dụng cải thiện huyết áp, chức năng của tim và thận trên nhiều mô hình tiền lâm sàng khác nhau.

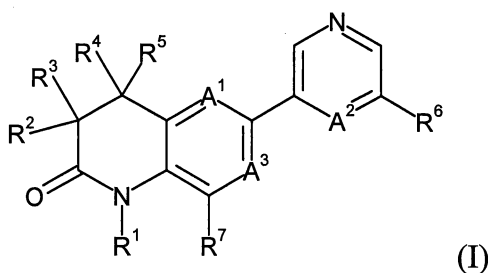
Những nghiên cứu tiền lâm sàng gần đây nêu bật vai trò quan trọng của CYP11B2 đến tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch và bệnh thận. Chất ức chế CYP11B2, FAD286 và chất đối kháng MR, spironolacton, đã được đánh giá ở mẫu chuột bị bệnh thận mạn tính (tiếp xúc với angiotensin II nồng độ cao; lượng muối cao và cắt bỏ một bên thận). Việc điều trị bằng angiotensin II và muối với nồng độ cao đã gây ra albumin niệu, chứng tăng urê huyết, chứng phì đại mạch thận, tổn thương tiểu cầu, tăng PAI-1 và biểu hiện mARN osteopontin, cũng như xơ hóa kẽ dạng ống. Cả hai thuốc đều ngăn ngừa được các tác động tới thận nêu trên và làm giảm chứng phì đại giữa tim và động mạch chủ. Sau 4 tuần điều trị bằng FAD286, nồng độ aldosteron trong huyết tương giảm xuống, trong khi spironolacton làm tăng aldosteron sau 4 và 8 tuần điều trị. Tương tự, chỉ có spironolacton mà không phải là FAD286 đã

làm tăng mức biểu hiện mRNA PAI-1 khi kích thích bằng angiotensin II và muối ở động mạch chủ và tim. Trong những nghiên cứu khác, chất ức chế CYP11B2 là FAD286 đã làm tăng huyết áp và chức năng và cấu trúc tim mạch ở những con chuột bị suy tim thử nghiệm. Trong những nghiên cứu tương tự, FAD286 đã thể hiện tác dụng cải thiện chức năng và hình thái của thận.

Việc sử dụng chất ức chế CYP11B2 hoạt tính qua đường miệng, LCI699, cho các bệnh nhân bị hội chứng cường andosteron nguyên phát, dẫn tới kết luận rằng hợp chất này ức chế một cách hiệu quả CYP11B2 ở những bệnh nhân bị hội chứng cường aldosteron nguyên phát, làm cho các mức aldosteron trong hệ tuần hoàn thấp hơn đáng kể và điều chỉnh giảm kali huyết và huyết áp giảm nhẹ về mức bình thường. Các tác động đến trục glucocorticoid cũng phù hợp với độ chọn lọc kém của hợp chất này và sự ức chế tiềm ẩn quá trình tổng hợp cortisol. Những tác động nêu trên cho thấy chất ức chế CYP11B2 có thể hạ thấp mức aldosteron cao không thích hợp. Việc thu được độ chọn lọc tốt đối với CYP11B1 rất quan trọng do khi đó hợp chất ức chế này sẽ không để tạo ra tác dụng phụ không mong muốn đối với trục HPA và sẽ phân biệt được các chất ức chế CYP11B2 khác nhau.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R¹ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

R² là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

R³ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

R⁴ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành liên kết đôi;

R^5 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

R^6 là H hoặc R^8 , trong đó trong trường hợp R^6 là H thì ít nhất một trong số A^1 và A^3 là N;

R^7 là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

hoặc R^1 và R^7 cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyalkyl được thể bằng một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

R^8 là $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$,
 $-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ hoặc
 $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;

R^9 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

R^{10} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

R^{11} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

hoặc R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành liên kết đôi;

R^{12} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxyalkyl;

R^{13} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

R^{14} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

hoặc R^{10} và R^{14} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_t$;

R^{15} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl hoặc hydroxyalkyl;

R^{16} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxyalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, phenylalkyl, phenylalkyl được thể, aryl, aryl được thể,

heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ hoặc $-C(O)NR^{18}R^{19}$, trong đó phenylalkyl được thế, aryl được thế, heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, haloxycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, haloxycloalkylalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, halogen, hydroxy, oxo, xyano, triazolylalkyl, tetrazolylalkyl, amino, amino được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, aminocarbonyl, aminocarbonyl được thế, alkylcarbonylamino, xycloalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl và xycloalkylcarbonylaminoalkyl, trong đó amino được thế, aminoalkyl được thế và aminocarbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkylalkyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl, trong đó trong trường hợp R^{15} là H hoặc alkyl và R^{16} là H hoặc alkyl, thì tổng của n, p và q ít nhất bằng 1;

hoặc R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

hoặc R^{13} và R^{15} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

hoặc R^{11} và R^{15} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

hoặc R^9 và R^{15} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

R¹⁷ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

R¹⁸ là alkyl, xycloalkyl, haloalkyl, haloxyycloalkyl, hydroxyalkyl, halohydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylcacbonyloxyalkyl, aryl, aryl được thế, heteroxyycloalkyl, heteroxyycloalkyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, trong đó aryl được thế, heteroxyycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, haloxyycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, haloxyycloalkylalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, alkoxycacbonyl, halogen, hydroxy, oxo, xyano, triazolylalkyl, tetrazolylalkyl, amino, amino được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, aminocacbonyl, aminocacbonyl được thế, alkylcacbonylamino, xycloalkylcacbonylamino, alkylcacbonylaminoalkyl và xycloalkylcacbonylaminoalkyl, trong đó amino được thế, aminoalkyl được thế và aminocacbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkylalkyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl;

R¹⁹ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

A¹ là CR²⁰ hoặc N;

A² là CR²¹ hoặc N;

A³ là CR²² hoặc N;

R²⁰ là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

R²¹ là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

R²² là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

mỗi R²³, R²⁴ và R²⁵ độc lập được chọn từ H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, haloxyycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, haloxyycloalkylalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, alkoxycacbonyl, -

$S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$, halogen, hydroxy, oxo, xyano, triazolylalkyl, tetrazolylalkyl, amino, amino được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, aminocarbonyl, aminocarbonyl được thế, alkylcarbonylamino, xycloalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl và xycloalkylcarbonylaminoalkyl, trong đó amino được thế, aminoalkyl được thế và aminocarbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkylalkyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl; trong đó trong trường hợp m bằng 0 và R^9 và R^{15} , hoặc R^{11} và R^{15} hoặc R^{13} và R^{15} hoặc R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, thì ít nhất một trong số R^{23} , R^{24} , R^{25} và R^{16} không phải là H, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, halogen, hydroxy, xyano, amino, amino được thế, aminocarbonyl, aminocarbonyl được thế, trong đó amino được thế và aminocarbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai alkyl, và $-C(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, trong đó R^{18} là alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkyl hoặc haloalkoxyalkyl;

m bằng 0 hoặc 1, trong đó trong trường hợp m bằng 1, thì tổng của n và p bằng 2, 3 hoặc 4;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

p bằng 0, 1 hoặc 2;

q bằng 0, 1 hoặc 2;

r bằng 0, 1 hoặc 2, trong đó trong trường hợp m bằng 0 thì r bằng 0;

t bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối hoặc este được dụng,

các muối và các este nêu trên của chúng để dùng làm chất có hoạt tính trị liệu, quy trình điều chế các hợp chất đã nêu, các hợp chất trung gian, dược phẩm, thuốc có chứa các hợp chất đã nêu, các muối hoặc este được dụng của chúng, các hợp chất, các muối hoặc các este đã nêu được dụng để điều trị hoặc phòng bệnh, đặc biệt là trong việc điều trị hoặc phòng bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp,

hội chứng cường aldosteron nguyên phát và hội chứng Cushing và các hợp chất, các muối hoặc các este đã nêu được dùng để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, hội chứng cường aldosteron nguyên phát và hội chứng Cushing.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nhóm có công thức $-O-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy và tert-butoxy. Nhóm alkoxy cụ thể bao gồm metoxy, etoxy và tert-butoxy.

Thuật ngữ “alkoxyalkoxy” dùng để chỉ nhóm alkoxy, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy đã được thế bằng nhóm alkoxy khác. Các ví dụ về nhóm alkoxyalkoxy bao gồm metoxymetoxymetyl, etoxymetoxymetyl, metoxyetoxymetyl, etoxyetoxymetyl, metoxypropoxymetyl và etoxypropoxymetyl. Các nhóm alkoxyalkoxy cụ thể bao gồm metoxymetoxymetyl và metoxyetoxymetyl.

Thuật ngữ “alkoxyalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nhóm hydro của nhóm alkyl đã được thế bằng nhóm alkoxyalkoxy. Các ví dụ về nhóm alkoxyalkoxyalkyl bao gồm metoxymetoxymetyl, etoxymetoxymetyl, metoxyetoxymetyl, etoxyetoxymetyl, metoxypropoxymetyl, etoxypropoxymetyl, metoxymetoxymetyl, etoxymetoxymetyl, metoxyetoxymetyl, etoxyetoxymetyl, metoxypropoxymetyl và etoxypropoxymetyl.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nhóm hydro của nhóm alkyl đã được thế bằng nhóm alkoxy. Các nhóm alkoxyalkyl minh họa bao gồm metoxymetyl, etoxymetyl, metoxymetyl, etoxyetyl, metoxypropyl và etoxypropyl. Nhóm alkoxyalkyl cụ thể bao gồm metoxymetyl và metoxyetyl. Cụ thể hơn, nhóm alkoxyalkyl là metoxymetyl.

Thuật ngữ “alkoxycarbonyl” dùng để chỉ nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm alkoxy. Các ví dụ về các nhóm alkoxycarbonyl bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy và tert-butoxy. Các nhóm alkoxycarbonyl cụ thể là nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metoxy hoặc tert-butoxy.

Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no, hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo các phương án cụ thể, alkyl có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, và theo phương án cụ thể hơn có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, và tert-butyl. Các nhóm alkyl cụ thể bao gồm metyl, isopropyl hoặc etyl. Cụ thể hơn, nhóm alkyl là metyl.

Thuật ngữ “alkylcarbonyl” có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcarbonyl bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metyl hoặc etyl.

Thuật ngữ “alkylcarbonylamino” dùng để chỉ nhóm amino trong đó một trong các nguyên tử hydro của nhóm $-NH_2$ được thay thế bằng nhóm alkylcarbonyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcarbonylamino bao gồm các nhóm trong đó R' là metyl hoặc etyl.

Thuật ngữ “alkylcarbonylaminoalkyl” dùng để chỉ nhóm aminoalkyl, trong đó một trong các nguyên tử hydro của nhóm $-NH_2$ được thay thế bằng nhóm alkylcarbonyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcarbonylaminoalkyl bao gồm các nhóm trong đó R' là metyl hoặc etyl.

Thuật ngữ “alkylcarbonyloxyalkyl” dùng để chỉ nhóm hydroxyalkyl, trong đó nguyên tử hydro của nhóm $-OH$ được thay thế bằng nhóm alkylcarbonyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcarbonyloxyalkyl bao gồm alkylcarbonyloxymetyl và alkylcarbonyloxyetyl. Nhóm alkylcarbonyloxyalkyl cụ thể là alkylcarbonyloxymetyl. Cụ thể hơn, nhóm alkylcarbonyloxyalkyl là metylcarbonyloxymetyl.

Thuật ngữ “alkylxycloalkyl” dùng để chỉ nhóm xycloalkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm xycloalkyl được thay thế bằng nhóm alkyl. Các ví dụ về alkylxycloalkyl bao gồm metyl-xyclopropyl, dimetyl-xyclopropyl, metyl-xyclobutyl, dimetyl-xyclobutyl, metyl-xyclopentyl, dimetyl-xyclopentyl, metyl-xyclohexyl và dimetyl-xyclohexyl. Các nhóm alkylxycloalkyl cụ thể bao gồm metyl-xyclopropyl và dimetyl-xyclopropyl.

Thuật ngữ “alkylxycloalkylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm alkylxycloalkyl. Các ví dụ về alkylxycloalkylalkyl bao gồm metyl-xyclopropylmetyl, dimetyl-xyclopropylmetyl,

metyl-xyclopropyletyl, dimetyl-xyclopropyletyl, metyl-xyclobutylmetyl, dimetyl-xyclobutylmetyl, metyl-xyclobutyletyl, dimetyl-xyclobutyletyl, metyl-cyclopentylmetyl, dimetyl-cyclopentylmetyl, metyl-xyclopentyletyl, dimetyl-xyclopentyletyl, metyl-xyclohexylmetyl, dimetyl-xyclohexylmetyl, metyl-xyclohexyletyl, dimetyl-xyclohexyletyl, metyl-xycloheptylmetyl, dimetyl-xycloheptylmetyl, metyl-xycloheptyletyl, dimetyl-xycloheptyletyl, metyl-xyclooctylmetyl, dimetyl-xyclooctylmetyl, metyl-xyclooctyletyl và dimetyl-xyclooctyletyl.

Thuật ngữ “amino” dùng để chỉ nhóm -NH_2 .

Thuật ngữ “aminoalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nhóm hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm amoni. Các ví dụ về aminoalkyl bao gồm aminometyl, aminoetyl, aminopropyl, aminometylpropyl và diaminopropyl.

Thuật ngữ “aminocacbonyl” có công thức -C(O)-NH_2 .

Thuật ngữ “aryl” biểu thị hệ vòng cacbon thơm, một vòng hoặc hai vòng, hóa trị một bao gồm từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Các ví dụ về nhóm aryl bao gồm phenyl và naphtyl. Nhóm aryl cụ thể là phenyl.

Thuật ngữ “hệ vòng hai vòng” biểu thị hai vòng mà được ngưng tụ với nhau thông qua liên kết đơn hoặc liên kết đôi thường (hệ vòng hai vòng được dung hợp), thông qua trình tự của ba hoặc nhiều nguyên tử thường (hệ vòng hai vòng dạng cầu) hoặc thông qua nguyên tử đơn thường (hệ vòng hai vòng dạng xoắn). Hệ vòng hai vòng có thể là no, chưa no một phần, chưa no hoặc thơm. Hệ vòng hai vòng có thể bao gồm các nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Thuật ngữ “cacbonyl” dùng để chỉ nhóm -C(O)- .

Thuật ngữ “xyano” dùng để chỉ nhóm $\text{-C}\equiv\text{N}$.

Thuật ngữ “xycloalkoxy” dùng để chỉ nhóm có công thức -O-R' , trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về nhóm xycloalkoxy bao gồm xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy và xyclooctyloxy. Nhóm xycloalkoxy cụ thể là xyclopropoxy.

Thuật ngữ “xycloalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm xycloalkoxy. Các ví dụ về nhóm xycloalkoxyalkyl bao gồm xyclopropoxymetyl, xyclopropoxyetyl, xyclobutoxymetyl, xyclobutoxyetyl, xyclopentyloxymetyl, xyclopentyloxyetyl, xyclohexyloxymetyl, xyclohexyloxyetyl, xycloheptyloxymetyl, xycloheptyloxyetyl, xyclooctyloxymetyl và xyclooctyloxyetyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon một vòng hoặc hai vòng, no, hóa trị một có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Theo các phương án cụ thể, xycloalkyl biểu thị nhóm hydrocacbon một vòng, no, hóa trị một có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng. Hai vòng có nghĩa là bao gồm hai vòng cacbon no thông thường có hai nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl cụ thể là một vòng. Các ví dụ về xycloalkyl một vòng là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Các ví dụ về xycloalkyl dạng vòng hai vòng là bixyclo[2.2.1]heptanyl hoặc bixyclo[2.2.2]octanyl. Nhóm xycloalkyl một vòng cụ thể là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkoxy” dùng để chỉ nhóm alkoxy, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy được thay thế bằng nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về xycloalkylalkoxy bao gồm xyclopropylmetoxy, xyclobutylmetoxy, xyclopentylmetoxy, xyclohexylmetoxy, xycloheptylmetoxy và xyclooctylmetoxy.

Thuật ngữ “xycloalkylalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm xycloalkylalkoxy. Các ví dụ về xycloalkylalkoxyalkyl bao gồm xyclopropylmetoxymetyl, xyclopropylmetoxyetyl, xyclobutylmetoxymetyl, xyclobutylmetoxyetyl, xyclopentylmetoxyetyl, xyclopentylmetoxyetyl, xyclohexylmetoxymetyl, xyclohexylmetoxyetyl, xycloheptylmetoxymetyl, xycloheptylmetoxyetyl, xyclooctylmetoxymetyl và xyclooctylmetoxyetyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nhóm hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về xycloalkylalkyl bao gồm xyclopropylmetyl, xyclopropyletyl, xyclobutylpropyl và xyclopentylbutyl.

Thuật ngữ “xycloalkylcacbonyl” có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkylcacbonyl bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylcacbonylamino” dùng để chỉ nhóm amino, trong đó một trong các nguyên tử hydro của nhóm $-NH_2$ được thay thế bằng nhóm xycloalkylcacbonyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcacbonylamino bao gồm các nhóm trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylcacbonylaminoalkyl” dùng để chỉ nhóm aminoalkyl, trong đó một trong các nguyên tử hydro của nhóm $-NH_2$ được thay thế bằng nhóm xycloalkylcacbonyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcacbonylaminoalkyl bao gồm các nhóm trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “haloalkoxy” dùng để chỉ nhóm alkoxy, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy đã được thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Thuật ngữ “perhaloalkoxy” dùng để chỉ nhóm alkoxy, trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về haloalkoxy bao gồm flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, trifloetoxyl, triflometyletoxy, triflodimetyletoxy và pentaflometoxy. Các nhóm haloalkoxy cụ thể là triflometoxy và 2,2-difloetoxyl.

Thuật ngữ “haloalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm haloalkoxy. Các ví dụ về haloalkoxyalkyl bao gồm flometoxymetyl, diflometoxymetyl, triflometoxymetyl, floetoxymetyl, difloetoxymetyl, trifloetoxymetyl, flometoxyetyl, diflometoxyetyl, triflometoxyetyl, floetoxyetyl, difloetoxyetyl, trifloetoxyetyl, flometoxypropyl, diflometoxypropyl, triflometoxypropyl, floetoxypropyl, difloetoxypropyl và trifloetoxypropyl. Haloalkoxyalkyl cụ thể là 2,2-difloetoxymetyl

Thuật ngữ “haloalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Thuật ngữ “perhaloalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl,

triflometyl, trifloetyl, triflometyletyl và pentaflloetyl. Các nhóm haloalkyl cụ thể là triflometyl và trifloetyl.

Thuật ngữ “haloxycloalkyl” dùng để chỉ nhóm xycloalkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm xycloalkyl đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, cụ thể là các nguyên tử flo. Các ví dụ về các nhóm haloxycloalkyl bao gồm floxyclopropyl, difloxyclopropyl, floxyclobutyl và difloxyclobutyl.

Thuật ngữ “haloxycloalkylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng haloxycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm haloxycloalkylalkyl bao gồm floxyclopropylmetyl, floxyclopropyletyl, difloxyclopropylmetyl, difloxyclopropyletyl, floxyclobutylmetyl, floxyclobutyletyl, difloxyclobutylmetyl và difloxyclobutyletyl.

Thuật ngữ “halogen” và “halo” được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả và biểu thị flo, clo, brom, hoặc iot. Các halogen cụ thể là clo và flo.

Thuật ngữ “halohydroxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau và ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng hydroxy.

Thuật ngữ “heteroaryl” biểu thị hệ vòng một vòng hoặc hai vòng, dị vòng thơm, hóa trị một có từ 5 đến 12 nguyên tử trong vòng, bao gồm 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, nguyên tử còn lại trong vòng là cacbon. Các ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm pyrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, azepinyl, diazepinyl, isoxazolyl, benzofuranyl, isothiazolyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, isobenzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzooxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl và quinoxalinyl. Các nhóm heteroaryl cụ thể bao gồm pyrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, isoxazolyl và isothiazolyl. Cụ thể hơn, các nhóm heteroaryl bao gồm imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl,

thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, isoxazolyl và isothiazolyl.

Cụ thể trong định nghĩa của R^{18} , các nhóm heteroaryl cụ thể bao gồm imidazolyl, oxazolyl, furanyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và isoxazolyl. Cụ thể hơn, oxazolyl, pyridinyl và pyrazolyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” biểu thị hệ vòng một vòng hoặc hai vòng, no hoặc chưa no một phần, hóa trị một có từ 3 đến 9 nguyên tử trong vòng, bao gồm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và S, nguyên tử còn lại trong vòng là cacbon. Theo các phương án cụ thể, heteroxycloalkyl là hệ vòng một vòng no, hóa trị một có từ 4 đến 7 nguyên tử trong vòng, bao gồm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và S, nguyên tử còn lại trong vòng là cacbon. Các ví dụ về heteroxycloalkyl no, một vòng là aziridinyl, oxiranyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydro-thienyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, azepanyl, diazepanyl, homopiperazinyl, oxazepanyl và thiazinanyl. Các ví dụ về heteroxycloalkyl no hai vòng là 8-aza-bicyclo[3.2.1]octyl, quinuclidinyl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octyl, 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonyl, 3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonyl, 3-thia-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonyl và 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanyl. Các ví dụ về heteroxycloalkyl chưa no một phần là dihydrofuryl, imidazolinyl, dihydro-oxazolyl, tetrahydro-pyridinyl, hoặc dihydropyranyl. Cụ thể hơn, các ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl là pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, azepanyl, diazepanyl, homopiperazinyl, oxazepanyl, thiazinanyl và 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanyl. Cụ thể hơn, các ví dụ về heteroxycloalkyl là pyrolydinyl, piperidinyl, thiomorpholinyl, thiazinanyl và 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanyl.

Cụ thể trong định nghĩa của R^{16} , nhóm heteroxycloalkyl cụ thể là oxetanyl.

Cụ thể là, heteroxycloalkyl được tạo thành bởi R^9 và R^{15} , cùng với các nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, là azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl hoặc tetrahydro-pyridinyl. Cụ thể hơn là pyrrolidinyl.

Cụ thể là, heteroxycloalkyl được tạo thành bởi R^{11} và R^{15} , cùng với các nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, là azetidinyl hoặc pyrrolidinyl.

Cụ thể là, heteroxycloalkyl được tạo thành bởi R^{15} và R^{16} , cùng với các nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, là pyrrolidinyl, piperidinyl, thiomorpholinyl, thiazinanyl, isothiazolidinyl, 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl hoặc 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanyl. Cụ thể hơn là thiomorpholinyl hoặc 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl. Cụ thể hơn là, pyrrolidinyl hoặc 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl.

Cụ thể là, heteroxycloalkyl được tạo thành bởi R^{11} và R^{12} , cùng với các nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, là oxetanyl.

Thuật ngữ “hydroxy” dùng để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm hydroxy. Các ví dụ về hydroxyalkyl bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl, hydroxymetylpropyl và dihydroxypropyl. Ví dụ cụ thể là hydroxymetyl.

Thuật ngữ “oxo” biểu thị nguyên tử oxy hóa trị hai =O.

Thuật ngữ “phenylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng phenyl. Các ví dụ về phenylalkyl là benzyl và phenyletyl. Ví dụ cụ thể về phenylalkyl là benzyl.

Thuật ngữ “tetrazolylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng tetrazolyl. Các ví dụ về tetrazolylalkyl là tetrazolylmetyl và tetrazolyetyl. Ví dụ cụ thể về tetrazolylalkyl là tetrazolylmetyl.

Thuật ngữ “triazolylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng triazolyl. Các ví dụ về triazolylalkyl là triazolylmetyl và triazolyetyl. Ví dụ cụ thể về triazolylalkyl là triazolylmetyl.

Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ các muối mà giữ được hiệu quả và đặc tính sinh lý của các bazơ tự do hoặc axit tự do, mà các bazơ tự do hoặc axit tự do này không có đặc tính sinh học hoặc các đặc tính không mong muốn khác. Các muối được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit

sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và axit tương tự, cụ thể là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartaric axit, axit xitric, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, axit N-axetylxcystein và axit tương tự. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie và các muối tương tự. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như isopropylamin, trimetylamin, dietylamín, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-etylpipepidin, piperidin, nhựa polyimin và nhựa tương tự. Các muối được dụng cụ thể của các hợp chất có công thức (I) là các muối hydroclorua, các muối của axit metansulfonic và các muối của axit xitric.

"Các este được dụng" có nghĩa là các hợp chất có công thức chung (I) có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa ngược thành các hợp chất gốc in vivo. Các ví dụ về các hợp chất như vậy bao gồm các dẫn xuất este có thể chấp nhận được về mặt sinh lý và không bền về mặt chuyển hóa, như các este metoxymetyl, các este metylthiometyl và các este pivaloyloxymetyl. Ngoài ra, các đường lượng có thể chấp nhận được về mặt sinh lý bất kỳ của các hợp chất có công thức chung (I), tương tự với các este không bền về mặt chuyển hóa có khả năng tạo ra các hợp chất gốc có công thức chung (I) in vivo, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" (PG) biểu thị nhóm mà phong bế chọn lọc vị trí phản ứng ở hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể được thực hiện chọn lọc ở vị trí phản ứng không được bảo vệ khác theo cách thông thường liên quan đến hóa học tổng hợp. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở thời điểm thích hợp. Các nhóm bảo vệ minh họa là các nhóm bảo vệ amino, các nhóm bảo vệ carboxy hoặc các nhóm bảo vệ hydroxy. Các nhóm bảo vệ cụ thể là tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), fluorenylmetoxycarbonyl (Fmoc) và benzyl (Bn). Các nhóm bảo vệ cụ thể khác là tert-butoxycarbonyl (Boc) và fluorenylmetoxycarbonyl (Fmoc). Cụ thể hơn, nhóm

bảo vệ là tert-butoxycarbonyl (Boc). Chữ viết tắt uM có nghĩa là microMolar và tương đương với ký hiệu μM .

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể chứa tỷ lệ không tự nhiên của các chất đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều nguyên tử mà cấu thành các hợp chất này. Ví dụ, sáng chế còn bao gồm các biến thể được gắn nhãn đồng vị của sáng chế mà giống hệt với các biến thể được đưa ra trong bản mô tả, nhưng đối với thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử chiếm ưu thế hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên đối với nguyên tử. Tất cả các chất đồng vị của nguyên tử hoặc phân tử cụ thể bất kỳ như được biệt hóa được dự tính trong phạm vi của các hợp chất của sáng chế, và việc sử dụng chúng. Các chất đồng vị minh họa mà có thể được đưa vào các hợp chất của sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo và iot, như ^2H ("D"), ^3H ("T"), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I và ^{125}I . Một số hợp chất của sáng chế được gắn nhãn đồng vị phóng xạ (ví dụ, các hợp chất được gắn nhãn ^3H hoặc ^{14}C) là hữu ích trong các thử nghiệm phân bố hợp chất và/hoặc chất nền trong mô. Các chất đồng vị được triti hóa (^3H) và cacbon-14 (^{14}C) là hữu ích vì dễ điều chế chúng và khả năng phát hiện. Sự thay thế khác bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri (tức là, ^2H) có thể mang lại một số ưu điểm trị liệu làm cho độ ổn định chuyển hóa lớn hơn (chẳng hạn, tăng chu kỳ bán hủy in vivo hoặc giảm yêu cầu liều lượng) và do vậy trong một số trường hợp có thể được ưu tiên. Các chất đồng vị phát xạ positron như ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , và ^{18}F là hữu ích đối với những nghiên cứu chụp tia X cắt lớp phát xạ positron (PET) để xét nghiệm sự chiếm giữ thụ thể cơ chất. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị của sáng chế nhìn chung có thể được điều chế bằng các quy trình sau tương tự với các quy trình được bộc lộ trong các Sơ đồ và/hoặc các Ví dụ thực hiện trong phần mô tả dưới đây, bằng cách thay thế chất phản ứng được gắn nhãn không đồng vị bằng chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị. Cụ thể là, các hợp chất có công thức (I) trong đó một hoặc nhiều nguyên tử H được thay thế bằng nguyên tử ^2H cũng là phương án của sáng chế.

Các hợp chất có công thức (I) có thể chứa một vài tâm không đối xứng và có thể có mặt ở dạng của các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết về mặt quang học, các hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh như, ví dụ, các raxemat, các chất đồng phân không đối quang tinh khiết về mặt quang học, các hỗn hợp của các chất đồng phân

không đối quang, các raxemat đồng phân không đối quang hoặc các hỗn hợp của các raxemat đồng phân không đối quang.

Theo Công ước Cahn-Ingold-Prelog, nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có cấu hình “R” hoặc “S”.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả và muối được dụng hoặc các este của nó, cụ thể là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả và muối được dụng của nó, cụ thể hơn, các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó

R^1 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R^2 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R^3 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R^4 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R^5 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R^6 là H hoặc R^8 , trong đó trong trường hợp R^6 là H thì ít nhất một trong số A^1 và A^3 là N;

R^7 là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R^8 là $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$,

$-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ hoặc

$-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;

R^9 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R^{10} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R^{11} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R^{12} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl;

R^{13} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyaloalkyl;

R^{14} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyaloalkyl;

hoặc R^{10} và R^{14} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_t-$;

R^{15} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxyaloalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl hoặc hydroxyalkyl;

R^{16} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxyaloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, phenylalkyl, phenylalkyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroxyaloalkyl, heteroxyaloalkyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ hoặc $-C(O)NR^{18}R^{19}$, trong đó phenylalkyl được thế, aryl được thế, heteroxyaloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, haloxyaloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, haloxyaloalkylalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, halogen, hydroxy, oxo, xyano, triazolylalkyl, tetrazolylalkyl, amino, amino được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, aminocarbonyl, aminocarbonyl được thế, alkylcarbonylamino, xycloalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl và xycloalkylcarbonylaminoalkyl, trong đó amino được thế, aminoalkyl được thế và aminocarbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkylalkyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl, trong đó trong trường hợp R^{15} là H hoặc alkyl và R^{16} là H hoặc alkyl, thì tổng của n, p và q ít nhất bằng 1;

hoặc R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyaloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxyaloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

hoặc R^{13} và R^{15} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

hoặc R^{11} và R^{15} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

hoặc R^9 và R^{15} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

R^{17} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

R^{18} là alkyl, xycloalkyl, haloalkyl, haloxyycloalkyl, hydroxyalkyl, halohydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylcarbonyloxyalkyl, aryl, aryl được thế, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, trong đó aryl được thế, heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, haloxyycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, haloxyycloalkylalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, halogen, hydroxy, oxo, xyano, triazolylalkyl, tetrazolylalkyl, amino, amino được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, aminocarbonyl, aminocarbonyl được thế, alkylcarbonylamino, xycloalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl và xycloalkylcarbonylaminoalkyl, trong đó amino được thế, aminoalkyl được thế và aminocarbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkylalkyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl;

R^{19} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

A^1 là CR^{20} hoặc N;

A^2 là CR^{21} hoặc N;

A³ là CR²² hoặc N;

R²⁰ là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

R²¹ là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

R²² là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyalkyl;

mỗi R²³, R²⁴ và R²⁵ độc lập được chọn từ H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, haloxyalkyl, alkylxycloalkylalkyl, haloxyalkylalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, -S(O)₂R¹⁸, -C(O)R¹⁸, halogen, hydroxy, oxo, xyano, triazolylalkyl, tetrazolylalkyl, amino, amino được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, aminocarbonyl, aminocarbonyl được thế, alkylcarbonylamino, xycloalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl và xycloalkylcarbonylaminoalkyl, trong đó amino được thế, aminoalkyl được thế và aminocarbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkylalkyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl;

trong đó trong trường hợp m bằng 0, thì ít nhất một trong số R²³, R²⁴ và R²⁵ không phải là H, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, halogen, hydroxy, xyano, amino, amino được thế, aminocarbonyl hoặc aminocarbonyl được thế, trong đó amino được thế và aminocarbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai alkyl;

m bằng 0 hoặc 1, trong đó trong trường hợp m bằng 1, thì tổng của n và p bằng 2, 3 hoặc 4;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

p bằng 0, 1 hoặc 2;

q bằng 0, 1 hoặc 2;

r bằng 0, 1 hoặc 2, trong đó trong trường hợp m bằng 0 thì r bằng 0;

t bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối hoặc este được dùng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxycloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là H hoặc alkyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là metyl.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^2 là H.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^3 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxycloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^3 là H.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^4 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxycloalkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^4 là H hoặc alkyl.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^4 là H.

Cụ thể hơn, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^5 là H hoặc alkyl.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^6 là H và ít nhất một trong số A^1 và A^3 là N.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^6 là R^8 .

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^7 là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyccloalkyl.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^7 là H.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 và R^7 cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyccloalkyl được thể bằng một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyccloalkyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 là $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyccloalkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H, alkyl hoặc xycloalkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H hoặc alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{10} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyccloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{10} là H hoặc alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{10} là H.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{11} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxycloalkyl.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{11} là H.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành liên kết đôi.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{12} là H.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{13} là H.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{14} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxycloalkyl.

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{14} là H.

Đồng thời, theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{10} và R^{14} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_t-$.

Đồng thời, theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{15} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxycloalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl hoặc hydroxyalkyl.

Đồng thời, theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{15} là H, alkyl hoặc alkoxyalkyl.

Đồng thời, theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{15} là H hoặc alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{15} là H.

Đồng thời, theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 và R^{15} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} .

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{16} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, phenylalkyl, phenylalkyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ hoặc $-C(O)NR^{18}R^{19}$, trong đó phenylalkyl được thế, aryl được thế, heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, haloxycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, haloxycloalkylalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, halogen, hydroxy, oxo, xyano, triazolylalkyl, tetrazolylalkyl, amino, amino được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, aminocarbonyl, aminocarbonyl được thế, alkylcarbonylamino, xycloalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl và xycloalkylcarbonylaminoalkyl, trong đó amino được thế, aminoalkyl được thế và aminocarbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkylalkyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl, trong đó trong trường hợp R^{15} là H hoặc alkyl và R^{16} là H hoặc alkyl, thì tổng của n, p và q ít nhất bằng 1.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{16} là H, hydroxyalkyl, phenylalkyl,

heteroxycloalkyl được thế bằng alkyl, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ hoặc $-C(O)OR^{18}$, trong đó trong trường hợp R^{15} là H hoặc alkyl và R^{16} là H hoặc alkyl, thì tổng của n, p và q ít nhất bằng 1.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{16} là H, hydroxyalkyl, phenylalkyl, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ hoặc $-C(O)OR^{18}$, trong đó trong trường hợp R^{15} là H hoặc alkyl và R^{16} là H hoặc alkyl, thì tổng của n, p và q ít nhất bằng 1.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{16} là hydroxyalkyl, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ hoặc $-C(O)OR^{18}$.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{16} là H, hydroxyalkyl hoặc phenylalkyl, trong đó trong trường hợp R^{15} là H hoặc alkyl và R^{16} là H hoặc alkyl, thì tổng của n, p và q ít nhất bằng 1.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{16} là H, hydroxyetyl, hydroxymetylbutyl hoặc benzyl, trong đó trong trường hợp R^{15} là H hoặc alkyl và R^{16} là H hoặc alkyl, thì tổng của n, p và q ít nhất bằng 1.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{16} là hydroxyalkyl hoặc $-S(O)_2R^{18}$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{16} là hydroxyalkyl.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{16} là hydroxyetyl, hydroxymetylbutyl hoặc benzyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{16} là $-S(O)_2R^{18}$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{16} là $-C(O)R^{18}$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} .

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, oxo, triazolylalkyl và aminoalkyl được thế, trong đó aminoalkyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai alkyl.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyalkyl và oxo.

Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó heteroxycloalkyl được tạo thành bởi R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào được chọn từ pyrrolidinyl, piperidinyl, thiomorpholinyl, thiazinanyl, isothiazolidinyl và 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanyl. Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó heteroxycloalkyl được tạo thành bởi R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào được chọn từ pyrrolidinyl, piperidinyl, thiomorpholinyl, thiazinanyl và 2,6-diaza-spiro[3.3]heptanyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành 2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl, 2-hydroxymethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-yl hoặc isothiazolidinyl được thế trên nguyên tử lưu huỳnh bằng hai oxo.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành 2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl hoặc 2-hydroxymethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-yl.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{18} là alkyl, xycloalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkylcacbonyloxyalkyl, aryl, aryl được thế, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, trong đó aryl được thế, heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và halogen.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{18} là alkyl, xycloalkyl, hydroxyalkyl, alkylcacbonyloxyalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bằng một đến ba alkoxy.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{18} là alkyl, xycloalkyl, hydroxyalkyl, alkylcacbonyloxyalkyl hoặc heteroaryl được thế bằng một đến ba alkoxy.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{18} là alkyl hoặc heteroaryl được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl và halogen.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{18} là heteroaryl được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl và halogen.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{18} là alkyl.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{18} là etyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^1 là CR^{20} .

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^2 là CR^{21} .

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^3 là CR^{22} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{20} là H hoặc halogen.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{20} là H.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{21} là H, alkyl hoặc halogen.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{21} là H hoặc alkyl.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{21} là H.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{22} là H hoặc halogen.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi R^{23} , R^{24} và R^{25} độc lập được chọn từ hydro, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, oxo, triazolylalkyl và aminoalkyl được thế, trong đó aminoalkyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{22} là H.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi R^{23} , R^{24} và R^{25} độc lập được chọn từ hydro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, oxo, triazolylalkyl và aminoalkyl được thế, trong đó aminoalkyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi R^{23} , R^{24} và R^{25} độc lập được chọn từ hydro, hydroxyalkyl và oxo.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó ít nhất một trong số R^{23} , R^{24} và R^{25} không phải là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó m bằng 0 hoặc 1, trong đó trong trường hợp m bằng 1, thì tổng của n, p và q bằng 2, 3, 4, 5 hoặc 6.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó m bằng 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó m bằng 0.

Đồng thời, theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó n bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó n bằng 0.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó p bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó q bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó q bằng 0.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó r bằng 0 và m bằng 0.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó t bằng 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó t bằng 0.

Các ví dụ cụ thể về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ:

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylcarbamoyl]-metyl este của axit axetic;

2-Hydroxy-N-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;

6-[5-(2-Hydroxy-ethylamino)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((R)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-Hydroxymethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-ethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-metoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-methyl-6-[5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-(5-Benzylamino-pyridin-3-yl)-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-Hydroxymethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-methyl-6-[5-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(7-flo-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(1,4,4-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic;

1-metyl-6-[5-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-metyl-6-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-thiomorpholin-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

Metyl este của axit (S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-pyrrolidin-2-carboxylic;

1-metyl-6-{5-[(S)-2-(2,2,2-triflo-etoxymetyl)-pyrrolidin-1-ylmetyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[6-(2-Hydroxy-etylamino)-pyrazin-2-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-(6-Benzylamino-pyrazin-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

7-flo-6-[6-(2-hydroxy-etylamino)-pyrazin-2-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-(6-Benzylamino-pyrazin-2-yl)-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

tert-butyl este của axit 6-[6-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyrazin-2-yl]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptan-2-carboxylic;

tert-butyl este của axit 6-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptan-2-carboxylic;

6-[5-((R)-1-Hydroxymetyl-2-metyl-propylamino)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[6-((R)-1-Hydroxymetyl-2-metyl-propylamino)-pyrazin-2-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

tert-butyl este của axit {2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-carbamic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metoxo-isoxazol-5-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit xyclopropan-carboxylic;

6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

N-{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-propionamit;

6-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

và muối được dụng của nó.

Ngoài ra, các ví dụ cụ thể về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ

tert-butyl este của axit (S)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxymetyl]-azetidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (R)-3-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit 3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-azetidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-piperidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit 4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-piperidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (S)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxymetyl]-pyrrolidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (R)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic;

{3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-oxetan-3-yl}-amit của axit (R)- 2-metyl-propan-2-sulfinic;

[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

(S hoặc R)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R) 2-metyl-propan-2-sulfinic;

tert-butyl este của axit {(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-carbamic;

6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-metyl-6-[5-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

1-metyl-6-[5-((S)-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-metyl-6-[5-(piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-((S)-1-Azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S hoặc R)-1-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

1-metyl-6-[5-((S)-1-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

7-flo-1-metyl-6-[5-((R)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

1-metyl-6-[5-((R)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-(3-amino-oxetan-3-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-(azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-((trans)-4-amino-xyclohexyloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-(1-amino-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

6-[5-((S)-1-xyclopropancarbonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

3-metyl-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-butyramit;

3,3,3-triflo-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit;

2-Hydroxy-2-metyl-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 2-metoxi-pyrimidin-5-carboxylic,

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 1-metyl-1H-imidazol-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 5-triflometyl-furan-3-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit pyridazin-3-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit pyrimidin-5-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

1-metyl-6-[5-(1-propionyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit pyridazin-4-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

6-[5-((S)-1-xyclopropanacarbonyl-azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-
3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 3-metyl-isoxazol-4-carboxylic;

4-flo-2,6-dimetyl-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-
pyridin-3-ylmetyl]-benzamid;

1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,6-diclo-pyridazin-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-xyclopropyl-1-(2,2,2-triflo-etyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit pyrimidin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 6-metoxo-pyridazin-3-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-metyl-isoxazol-4-carboxylic;

{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 6-clo-pyridazin-3-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-6-metyl-pyridazin-4-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-xyclopropyl-isoxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 2-metyl-5-triflometyl-oxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 2-metyl-oxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-xyclopropyl-oxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 2,5-dimetyl-oxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-metyl-oxazol-4-carboxylic;

{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 6-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,6-diclo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 6-metyl-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-flo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-clo-3-metyl-pyridin-2-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((R)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

7-flo-1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-triflometyl-pyrimidin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-metyl-pyrazin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-triflometyl-pyrazin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((R)-1-propionyl-pyrrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-metyl-6-[5-(1-propionyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

N-{3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-oxetan-3-yl}-propionamit;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,6-diclo-pyridazin-4-carboxylic;

7-flo-1-metyl-6-[5-((R)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-clo-3-metoxo-pyrazin-2-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-5-triflometyl-isoxazol-4-carboxylic;

{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{1-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{1-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic;

N-{(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-propionamit;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-triflometyl-isoxazol-4-carboxylic;

7-flo-1-metyl-6-[5-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

tert-butyl este của axit (R)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxymetyl]-pyrolidin-1-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((R)-1-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-
amit của axit etansulfonic;

3-clo-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
benzensulfonamit;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 6-metoxo-pyridin-3-sulfonic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-sulfonic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit xyclopropansulfonic;

3,4-diclo-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-
ylmetyl]-benzensulfonamit;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 6-clo-pyridin-3-sulfonic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonic;

6-[5-((S)-1-etansulfonyl-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-
1H-quinolin-2-on;

6-[5-(1-etansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 2,2,2-triflo-etansulfonic;

C,C,C-triflo-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-
ylmetyl]-metansulfonamit;

6-[5-((S)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-
1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-1-etansulfonyl-azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit etansulfonic;

6-[5-((S)-1-etansulfonyl-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((R)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((R)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-(1-etansulfonyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit etansulfonic;

{{(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-amit của axit etansulfonic;

{{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

{{(S hoặc R)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

{2-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-propyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic;

{xyclopropyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-metyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic;

{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic;

6-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-propyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic;

etyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

{1-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

Isopropyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

(2-etoxy-etyl)-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

metyl-{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic;

Etyl-{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic;

Metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

6-{5-[2-(1,1-dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-yl)-etoxy]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

{(S hoặc R)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit etansulfonic;

[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit etansulfonic;

Metyl-{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-
etyl}-amit của axit etansulfonic;

Metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

N-metyl-N-{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-
yloxy]-etyl}-propionamit;

Metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

Metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
metyl-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

Metyl-{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-
xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
metyl-amit của axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

[5-(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit etansulfonic;

[5-(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

6-{5-[(3-etyl-oxetan-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

[5-(7-clo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit etansulfonic;

[5-(8-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit etansulfonic;

[5-(8-clo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit etansulfonic;

[5-(5-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit etansulfonic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
metyl-amit của axit etansulfonic;

N-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
propionamit;

(rac)-N-{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-
yl]-etyl}-propionamit;

tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-
3-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic;

Metyl-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit
của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfonic;

6-(5-aminometyl-4-clo-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on
hydroclorua;

[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

6-(5-aminometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on
hydroclorua;

[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-
ylmetyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

6-(5-aminometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-
2-on hydroclorua;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-
ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
metyl-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

Metyl-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-
ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-
etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

tert-butyl este của axit 5'-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-5,6-
dihydro-4H-[3,3']bipyridinyl-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit {2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-
yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-carbamic;

{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-
amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrol[3.2.1-ij]quinolin-8-yl)-pyridin-3-
ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(3-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3.2.1-ij]quinolin-9-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrido[3.2.1-ij]quinolin-8-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

Metyl-[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrido[3.2.1-ij]quinolin-8-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

{(R hoặc S)-1-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

{(R hoặc S)-1-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

N-{(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-metansulfonamit;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

tert-butyl este của axit 5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic;

{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-metyl-amit của axit etansulfonic;

{(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-clo-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

{(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-((S)-1-Axetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-metyl-6-{5-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

Etyl este của axit (S)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-metyl-isoxazol-4-carboxylic;

tert-butyl este của axit 5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic;

N-{(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-propionamit;

6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-1H-quinolin-2-on;

[5-(8-flo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

N-[(R hoặc S)-1-[5-(7-fluor-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-methyl-pyridin-3-yl]-ethyl]-propionamit;

N-[4-chloro-5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-1-[4-methyl-5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl]-propionamit;

{2-[5-(7-fluor-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-ethyl}-amit của axit 3,5-dimethyl-isoxazol-4-carboxylic;

và muối được dùng của nó.

Các ví dụ cụ thể khác về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ:

6-[5-(2-Hydroxy-ethylamino)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-Hydroxymethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(7-fluor-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic;

1-methyl-6-[5-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((R)-1-Hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

và muối được dùng của nó.

Ngoài ra, các ví dụ cụ thể khác về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ:

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-metyl-isoxazol-4-carboxylic;

{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

7-flo-1-metyl-6-[5-((R)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{1-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-amit của axit etansulfonic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

{1-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

6-{5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isothiazolidin-2-yl)-etoxy]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

{(S hoặc R)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

metyl-{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrololo[3.2.1-ij]quinolin-8-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

N-{(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-metansulfonamit;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

tert-butyl este của axit 5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic;

{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-metyl-amit của axit etansulfonic;

{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

1-metyl-6-{5-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

và muối được dụng của nó.

Quy trình sản xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả là đối tượng của sáng chế.

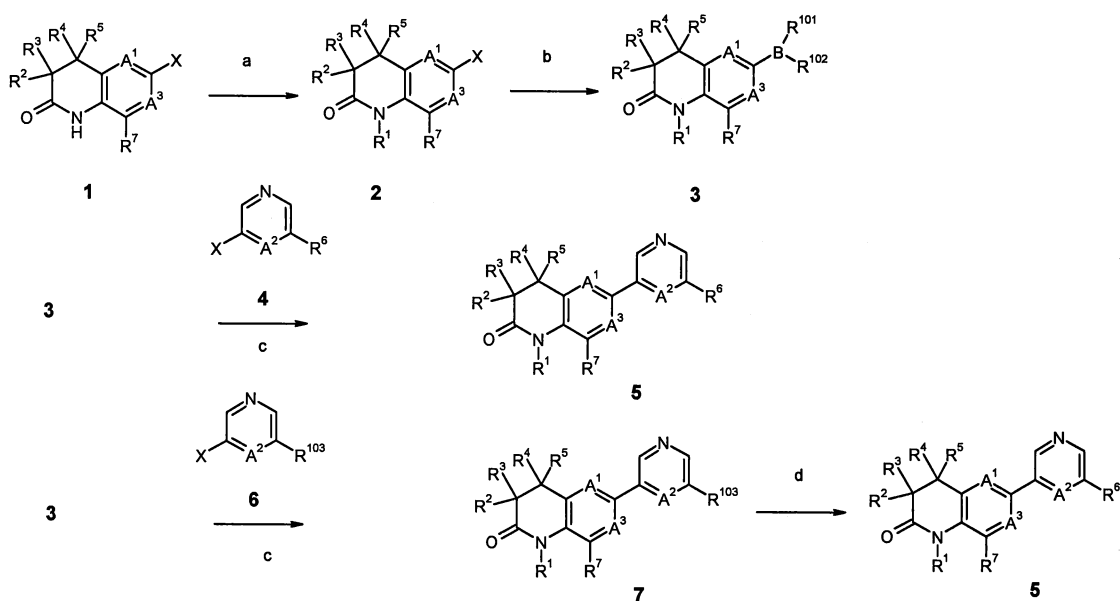
Quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) của sáng chế có thể được tiến hành theo cách tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp của sáng chế được thể

hiện trong các sơ đồ chung sau đây. Các kỹ năng cần thiết để tiến hành phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết rõ. Trong trường hợp hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang được tạo ra trong phản ứng, các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang này có thể được tách ra bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả hoặc đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết như sắc ký bất đối hoặc kết tinh. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả dưới đây của các quy trình có ý nghĩa được đưa ra trong bản mô tả.

Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong sáng chế:

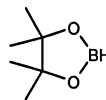
AcOH = axit axetic, BOC = t-butyloxycarbonyl, BuLi = butyllithi, CDI = 1,1-cacbonylidiimidazol, CH₂Cl₂ = diclometan, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin, DCE = 1,2-dicloetan, DCM = diclometan, DIBALH = di-*i*-butyl nhôm hydrua, DCC = N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, DMA = N,N-dimetylaxetamit, DMAP = 4-dimetylaminopyridin, DMF = N,N-dimetylformamit, EDCI = N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua, EtOAc = etylaxetat, EtOH = etanol, Et₂O = dietylete, Et₃N = trietylamin, eq = đương lượng, HATU = O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat, HPLC = sắc ký lỏng cao áp, HOBT = 1-hydroxybenzo-triazol, bazơ Huenig = iPr₂NEt = N-etyl diisopropylamin, IPC = trong quá trình xử lý có kiểm soát, LAH = lithi nhôm hydrua, LDA = lithi diisopropylamit, LiBH₄ = lithi bo hydrua, MeOH = metanol, NaBH₃CN, natri xyanobo hydrua, NaBH₄ = natri bo hydrua, NaI = natri iodua, Red-Al = natri bis(2-metoxyetoxy) nhôm hydrua, RT = nhiệt độ trong phòng, TBDMSCl = t-butyldimetylsilyl clorua, TFA = axit trifloaxetic, THF = tetrahydrofuran, quant = định lượng.

Sơ đồ 1a



X là halogen hoặc OSO₂CF₃

R¹⁰¹ và R¹⁰² cùng với nguyên tử bo mà chúng gắn vào tạo thành



R¹⁰³ biểu thị phần tử thể như được thể hiện trong Sơ đồ 2a và 2b mà được biến đổi tiếp thành R⁶ ở giai đoạn sau trong quá trình tổng hợp

Các hợp chất lactam có công thức 1 (Sơ đồ 1a) được biết hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả hoặc đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết rõ (cũng xem Sơ đồ 1b cho quá trình tổng hợp thay thế của các hợp chất 5 và 7); các hợp chất 1 có thể được alkyl hóa ở nitơ bằng cách sử dụng bazơ như natri hydrua hoặc natri hoặc kali *tert*-butoxit, tiếp theo là bổ sung tác nhân alkyl hóa có công thức R¹-X, trong đó Y là halogen, tosylat hoặc mesylat, trong dung môi như DMF hoặc THF tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C tạo ra lactam được N-alkyl hóa có công thức 2 (bước a).

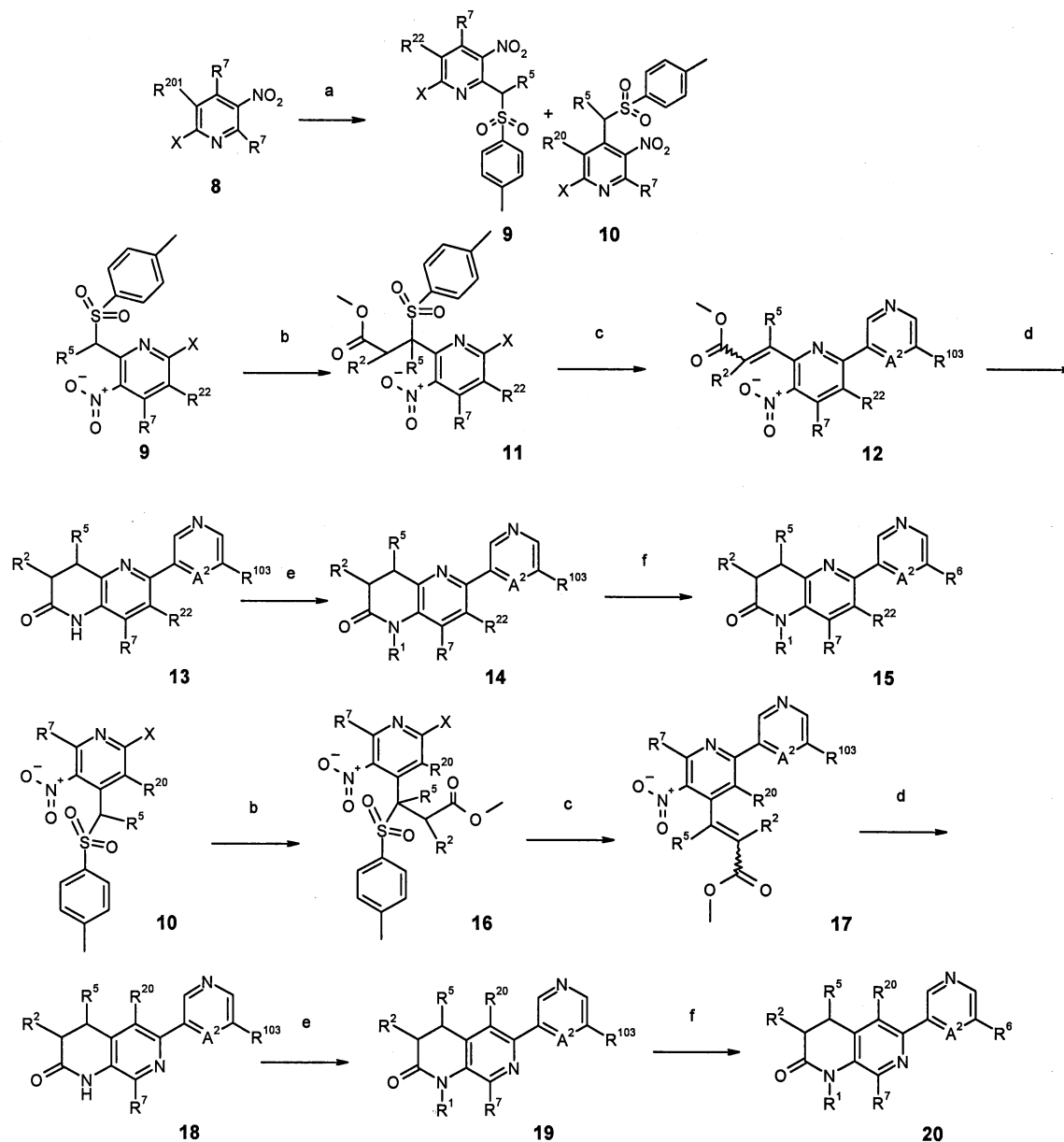
Phản ứng giữa lactam có công thức 2 với ví dụ 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-5 dioxaborolan) trong các dung môi như dimetylsulfoxit hoặc dioxan với sự có mặt của kali axetat và các chất xúc tác như (1,1'-bis-diphenylphosphino)-feroxen)paladi-(II)diclorua (1:1 phức chất với diclometan) ở nhiệt độ lên đến khoảng 100°C tạo ra các hợp chất este boronic có công thức 3 (bước b). Ngưng tụ các hợp chất este boronic có công thức 3 với aryl halogenua thích hợp có công thức 4 hoặc 6 (có thể để tổng hợp aryl halogenua có công thức 4 hoặc 6, xem Sơ đồ 2) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng *Suzuki*, ví dụ với sự có mặt của các chất xúc tác, như *tri*-o-tolylphosphin/paladi(II)axetat, *tetrakis*-

(triphenylphosphin)-paladi, *bis*(triphenylphosphin)paladi(II)clorua hoặc diclo[1,1'-*bis*(diphenylphosphino)-feroxen]paladi(II) tùy ý ở dạng của phức chất diclometan(1:1), và với sự có mặt của bazơ, như kali phosphat chứa nước hoặc không chứa nước, natri hoặc kali cacbonat, trong dung môi, như dimetylsulfoxit, toluen, etanol, dioxan, tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit, và trong môi trường trơ như argon hoặc nitơ, ở nhiệt độ tốt hơn cũng nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 130°C tạo ra các sản phẩm cộng có công thức 5 hoặc 7 (công đoạn c). Các hợp chất 7 có thể còn được biến đổi thành các hợp chất có công thức chung 5 theo các phương pháp được mô tả trong các Sơ đồ sau, các ví dụ hoặc bằng các phương pháp đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết rõ (bước d).

Các hợp chất halo-nitro pyridin có công thức 8 (Sơ đồ 1b) có ít nhất một phần tử thế hydro R⁷ ortho bằng nhóm nitro phản ứng với 1-clo-1-R⁵-metansulfonyl-4-metyl-benzen trong các dung môi như THF và với sự có mặt của bazơ như *tert*-BuOK ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng để tạo ra các sulfon đồng phân vị trí có công thức 9 và 10 (bước a). Xử lý các sulfon có công thức 9 và 10 bằng hợp chất este của axit haloaxetic trong dung môi như *N,N*-dimetylformamit và với sự có mặt của bazơ yếu ví dụ như natri hoặc kali cacbonat, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C tạo ra các sản phẩm cộng este của axit axetic có công thức 11 và 16 (bước b). Phản ứng *Suzuki* của các sản phẩm cộng có công thức 11 và 16 với các dẫn xuất heteroaryl-axit boronic thích hợp trong các điều kiện như được mô tả đối với bước c (Sơ đồ 1a) tạo ra các sản phẩm cộng 12 và 17 có chứa các gốc este acrylic bằng cách loại bỏ đồng thời các nhóm 4-metyl-benzen-sulfonyl (bước c). Hydro hóa có xúc tác ví dụ sử dụng Pd/C và AcOH trong metanol ở nhiệt độ cao và ở áp suất H₂ cũng nằm trong khoảng 50-200 psi tạo ra các hợp chất lactam có công thức 13 và 18 (bước d). Xử lý hợp chất lactam có công thức 13 và 18 bằng tác nhân alkyl hóa như alkyl hoặc xycloalkyl halogenua, alkyl hoặc xycloalkyl tosylat hoặc alkyl hoặc xycloalkyl mesylat trong dung môi như THF hoặc *N,N*-dimetylformamit với sự có mặt của bazơ như natri hoặc kali hydrua tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng 0°C tạo ra các hợp chất lactam được alkyl hóa có công thức 14 và 19 (bước e). Các hợp chất lactam được alkyl hóa có công thức 14 và 19 có thể còn được biến đổi thành các hợp chất có công thức chung 15 hoặc 20 theo các phương pháp được mô

tả trong các Sơ đồ sau, các ví dụ thực hiện hoặc bằng các phương pháp đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết rõ (bước f).

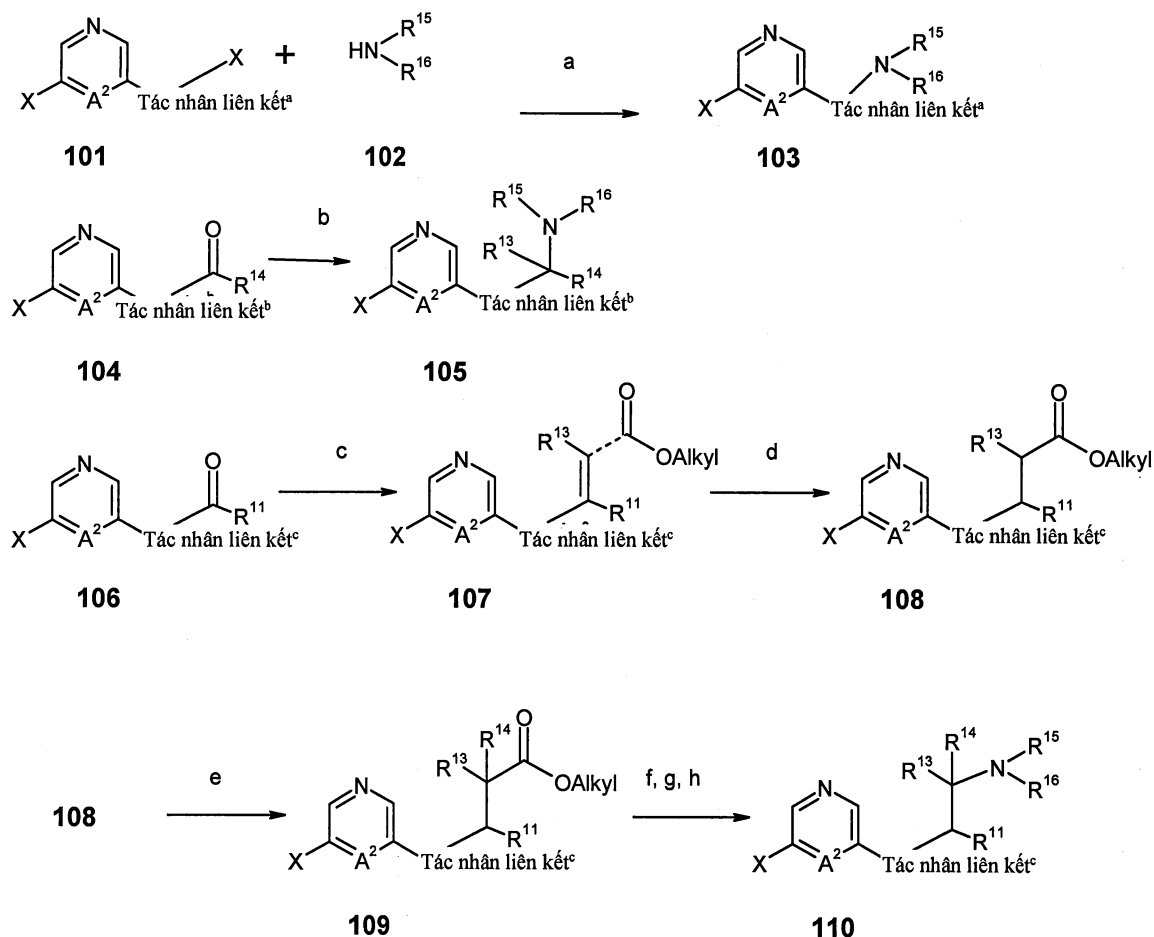
Sơ đồ 1b



X là halogen hoặc OSO_2CF_3

R^{103} là các phần tử thế, ví dụ như được thể hiện trong các Sơ đồ 2a và 2b mà cho phép biến đổi tiếp thành R^6 ở giai đoạn sau trong quá trình tổng hợp

R^{201} là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyloalkyl



X là halogen hoặc OSO_2CF_3

Các Sơ đồ 2a và 2b mô tả quy trình tổng hợp có thể của các hợp chất aryl halogenua có công thức 103, 105, 110, 114, 117 và 121 mà tương ứng với aryl halogenua có công thức 4 và 6 trong Sơ đồ 1. Các thuật ngữ tác nhân liên kết được sử dụng trong Sơ đồ 2a được xác định như sau:

Tác nhân liên kết^a = $-\text{O}_m-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q-$, $-\text{N}_m\text{R}^{17}-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q-$ hoặc $-\text{S}_m(\text{O})_r-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q-$;

Tác nhân liên kết^b = $-\text{O}_m-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-$, $-\text{N}_m\text{R}^{17}-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-$ hoặc $-\text{S}_m(\text{O})_r-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-$;

Tác nhân liên kết^c = $-\text{O}_m-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-$, $-\text{N}_m\text{R}^{17}-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-$ hoặc $-\text{S}_m(\text{O})_r-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-$

Cho các hợp chất 101 (Sơ đồ 2a) mang Tác nhân liên kết^a béo phản ứng với các hợp chất amin 102 hoặc là tự nó hoặc sau khi hình thành anion *ví dụ với* natri hydrua trong các dung môi như *N,N'*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C để tạo thành các sản phẩm cộng 103 (bước a). Cho các hợp chất 101 trong đó Tác nhân liên kết^a là không có mặt phản ứng với các hợp chất amin 102 (R^{16} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, phenylalkyl, phenylalkyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế) hoặc là trực tiếp với sự có mặt của bazơ như bazơ Hunig trong dung môi như butanol và nhiệt độ cao hoặc bằng cách sử dụng các phản ứng amin hóa được xúc tác bằng Pd(0) (phản ứng kết hợp *Buchwald-Hartwig*) trong môi trường trơ như argon hoặc nitơ với sự có mặt của chất xúc tác paladi như *tris*(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) ($Pd_2(dba)_3$) hoặc paladi(II) axetat ($Pd(COOCH_3)_2$), phối tử phosphin như triphenylphosphin, *rac*-2,2'-*bis*(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (*rac*-BINAP) hoặc (R)-(-)-1-[(S)-2-(dixyclohexylphosphino)feroxenyl]etylidi-*tert*-butylphosphin và bazơ như Cs_2CO_3 hoặc $KOtert-Bu$ trong dung môi như toluen, etanol hoặc nước hoặc các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao, nhờ đó việc gia nhiệt có thể đạt được bằng cách thông thường hoặc bằng bức xạ vi sóng tạo ra các sản phẩm cộng được thế có công thức 103 trong đó Tác nhân liên kết^a là không có mặt (bước a).

Cho các hợp chất 101 trong đó Tác nhân liên kết^a là không có mặt phản ứng với các hợp chất amin 102 (R^{16} là $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ hoặc $-C(O)NR^{18}R^{19}$) trong các dung môi như 1,4-dioxan, với sự có mặt của đồng (I) iodua, kali hoặc xesi cacbonat, và hợp chất chelat hóa 1,2-diamino như *N,N'*-dimetyletylenđiamin hoặc trans-1,2-diamino-hexan, ở nhiệt độ cao, tốt hơn là với sự hỗ trợ của việc gia nhiệt bằng vi sóng tạo ra các sản phẩm cộng được thế có công thức 103 trong đó Tác nhân liên kết^a là không có mặt (bước a).

Quy trình amin hóa khử thích hợp ví dụ như xử lý các aldehyt hoặc các keton có công thức 104 và các gốc amino thích hợp với $NaBH(OAc)_3$ theo quy trình một bước trong dung môi như metanol tốt hơn là ở khoảng nhiệt độ trong phòng hoặc theo quy trình hai bước đầu tiên xử lý với titan (IV) isopropoxit trong các dung môi như metanol hoặc toluene, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của các dung môi, tiếp theo là bổ sung phản ứng với $NaBH_4$ tốt

hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng chuyển hóa các aldehyt hoặc các keton 104 thành các hợp chất amin 105; theo cách khác các imin thu được sau khi xử lý bằng titan (IV) isopropoxit có thể được bốc hơi, sau đó được tái hòa tan trong dung môi như THF và được xử lý bằng tác nhân phản ứng Grignard R^{13}MgX , tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 0°C tạo ra các hợp chất amin 105 mang phần tử thế R^{13} cụ thể (bước b).

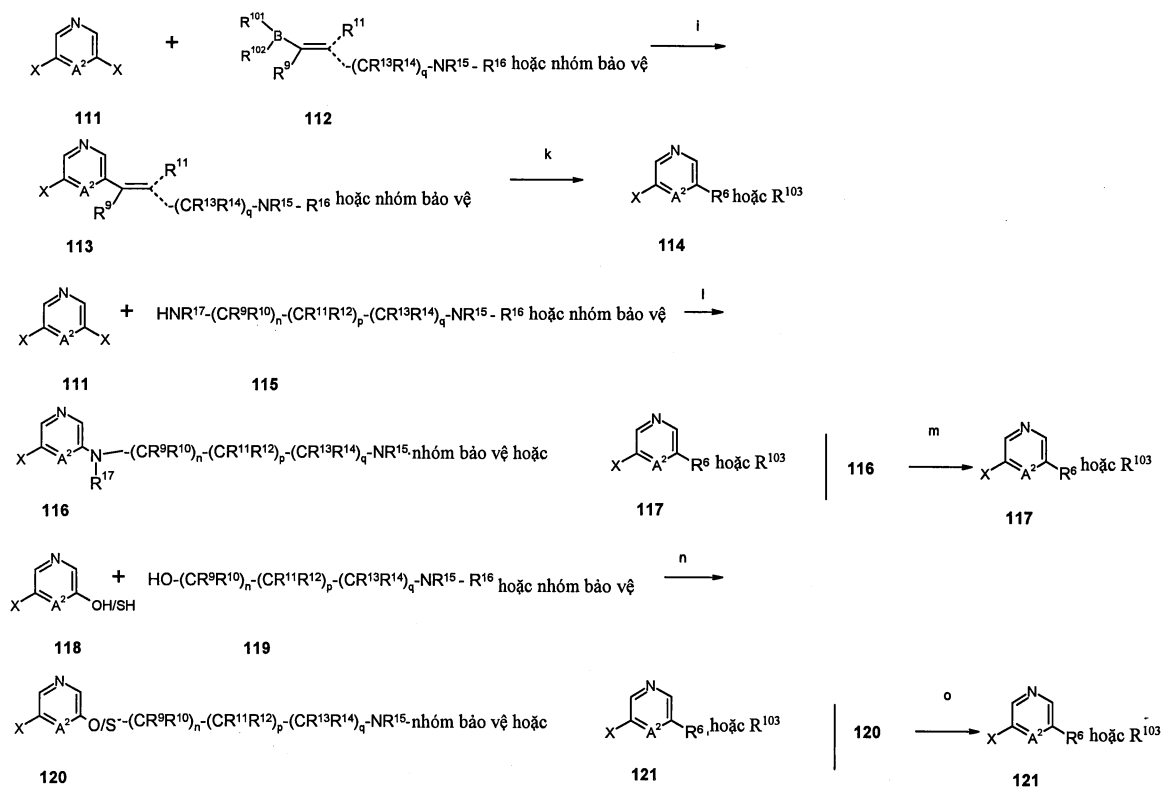
Các aldehyt và các keton 106 phản ứng trong các phản ứng *Horner-Emmons* sử dụng ví dụ các tác nhân phản ứng như dimetyl(metoxycacbonyl)metylphosphonat, tùy ý mang R^{13} bổ sung được thế ở nhóm metylen, và bazơ như natri hydrua trong dung môi như tetrahydrofuran ưu tiên là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi để tạo ra các este chưa no 107 (bước c). Khử liên kết đôi trong các este chưa no 107 có thể được thực hiện ví dụ sử dụng hỗn hợp của niken clorua và natri bo hydrua làm các tác nhân khử trong các dung môi như metanol tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng tạo ra các hợp chất este 108 (bước d). Các este được thế một hoặc hai lần ở vị trí alpha 109 có thể được tổng hợp từ các este 108, bằng cách xử lý bằng bazơ như LDA hoặc HMDS trong các dung môi như tetrahydrofuran hoặc 1,2-dimetoxyetan, tiếp theo là bổ sung một hoặc sau đó là hai alkyl halogenua khác nhau, phản ứng tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng (bước e). Các este 109 có thể còn được biến đổi tiếp thành các hợp chất amin 110 thích hợp để thực hiện chức năng như các hợp chất 4 hoặc 6 trong Sơ đồ 1, ví dụ bằng cách hình thành amit với amoniac trong metanol ở nhiệt độ trong phòng, sự sắp xếp lại *Hofmann*, xử lý bằng natri hydroxit, và brom trong dung môi như etanol tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi và sau đó đưa các phần tử thế R^{15} và R^{16} (công đoạn f, g, h) bằng các phương pháp đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết.

Các hợp chất amin 110 cũng có thể thu được bằng cách thủy phân các este 109 thành các axit tương ứng, tiếp theo là bổ sung xử lý bằng diphenylphosphoryl azit, TEA trong dung môi như toluen tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu và sau đó xử lý bằng ví dụ natri trimetylsilanoat trong dung môi như THF, tốt hơn là khoảng nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là bổ sung đưa các phần tử thế R^{15} và R^{16} (công đoạn f, g, h) bằng các phương pháp đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết.

Cho các hợp chất dị vòng thơm được thế di-halogen hoặc di-triflat có công thức 111 (Sơ đồ 2b) phản ứng với các dẫn xuất axit boronic chưa no có công thức 112 trong các điều kiện phản ứng *Suzuki* như được mô tả trong Sơ đồ 1, bước c, tạo ra các sản phẩm cộng có công thức 113 (bước i). Loại bỏ liên kết đôi trong các hợp chất 113 ví dụ bằng cách hydro hóa có xúc tác, tiếp theo là biến đổi những cải biến tổng hợp tiêu chuẩn khác biến đổi các hợp chất 113 thành các synthon có công thức 114 (bước k).

Phản ứng của các hợp chất 111 với các hợp chất amin 115, được thực hiện trong các điều kiện như được mô tả để biến đổi của các hợp chất 101 trong đó Tác nhân liên kết^a là không có mặt thành các hợp chất 103, tạo ra các hợp chất 116 hoặc 117 (bước l). Các hợp chất 116 có thể được biến đổi bằng biến đổi tổng hợp tiêu chuẩn khác thành các synthon 117 (bước m).

Cho các phenol hoặc các thiophenol 118 phản ứng với các rượu 119 trong các điều kiện phản ứng *Mitsunobu* ví dụ với triphenylphosphin và di-*tert*-butyl-, diisopropyl-, diethyl-azodicarboxylat hoặc di-(4-clobenzyl)azodicarboxylat làm các tác nhân phản ứng trong các dung môi như toluen, diclometan hoặc tetrahydrofuran tốt hơn là ở nhiệt độ môi trường tạo ra các sản phẩm cộng 120 hoặc 121 (bước n). Các hợp chất 120 có thể được biến đổi bằng cách biến đổi thêm thành các synthon 121, những biến đổi này bao gồm oxi hóa lưu huỳnh thành sulfoxit hoặc sulfon tương ứng ví dụ bằng cách sử dụng axit m-cloperbenzoic (bước o).



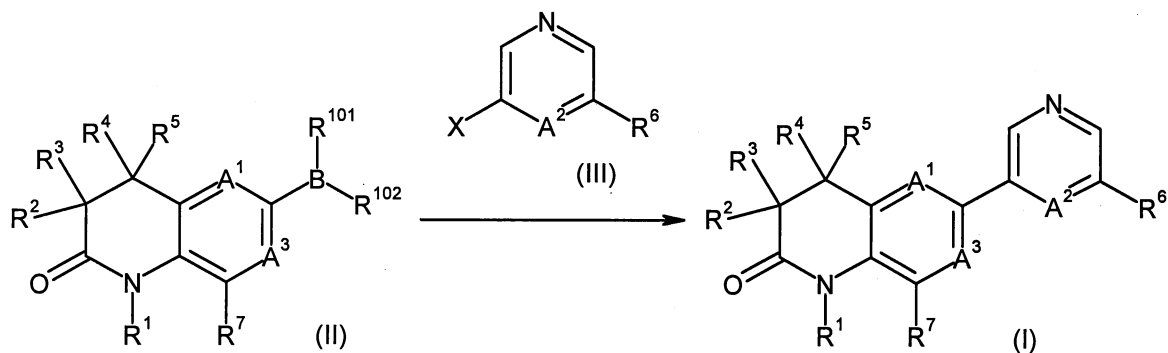
X là halogen hoặc OSO₂CF₃

R¹⁰¹ và R¹⁰² chẳng hạn cùng với nguyên tử bo mà chúng gắn vào tạo thành

R¹⁰³ là các phân tử thế, mà cho phép biến đổi tiếp thành R⁶ ở giai đoạn sau trong quá trình tổng hợp



Đồng thời, phương án thực hiện của sáng chế là quy trình để điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên bao gồm bước phản ứng của hợp chất có công thức (II) với sự có mặt của hợp chất có công thức (III);



trong đó A¹, A², A³, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ và R⁷ là như được xác định trong điểm 1 và trong đó X là halogen hoặc triflat, R¹⁰¹ và R¹⁰² là alkyl, xycloalkyl hoặc cùng với nguyên tử bo mà chúng được gắn vào cùng nhau tạo thành là borolanyl.

Cụ thể là với sự có mặt của các chất xúc tác, như *tri-o-tolylphosphin*/paladi(II)axetat, *tetrakis*-(triphenylphosphin)-paladi, *bis*(triphenylphosphin)paladi(II)clorua hoặc *diclo*[1,1'-*bis*(diphenylphosphino)-feroxen]paladi(II) tùy ý ở dạng của phức chất diclometan(1:1), và với sự có mặt của bazơ, như kali phosphat chứa nước hoặc không chứa nước, natri hoặc kali cacbonat, trong dung môi, như dimetylsulfoxit, toluen, etanol, dioxan, tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit, và trong môi trường trơ như argon hoặc nitơ, cụ thể ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 130°, trong đó A¹, A², A³, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ và R⁷ là như được xác định trong điểm 1 và trong đó X là halogen hoặc triflat, R¹⁰³ và R¹⁰⁴ là alkyl, xycloalkyl hoặc cùng với nguyên tử bo chúng được gắn vào tạo cùng nhau thành borolanyl.

Đồng thời, đối tượng của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để dùng làm chất có hoạt tính trị liệu.

Tương tự, đối tượng của sáng chế là dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả và chất mang không có tác dụng trị liệu.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, hội chứng cường aldosteron nguyên phát và hội chứng Cushing.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh thận mạn tính.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh suy tim xung huyết.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh tăng huyết áp.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh cường andosteron nguyên phát.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, hội chứng cường aldosteron nguyên phát và hội chứng Cushing.

Đồng thời, theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng bệnh thận mạn tính.

Đồng thời, theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng bệnh suy tim xung huyết.

Đồng thời, theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng bệnh tăng huyết áp.

Đồng thời, theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng hội chứng cường andosteron nguyên phát.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để sử dụng để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, hội chứng cường aldosteron nguyên phát và hội chứng Cushing.

Đồng thời, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả để sử dụng trong bản mô tả để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng bệnh thận mạn tính.

Đồng thời, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để sử dụng để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng bệnh suy tim xung huyết.

Đồng thời, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để sử dụng để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng bệnh tăng huyết áp.

Đồng thời, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để sử dụng để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng bệnh cường andosteron nguyên phát.

Đồng thời, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, hội chứng cường aldosteron nguyên phát và hội chứng Cushing, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh thận mạn tính, phương pháp này bao gồm việc áp dụng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh suy tim xung huyết, phương pháp này bao gồm việc áp dụng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh tăng huyết áp, phương pháp này bao gồm việc áp dụng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh cường andosteron nguyên phát, phương pháp này bao gồm việc áp dụng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, hợp chất này được sản xuất theo bất kỳ một trong các quy trình được mô tả.

Quy trình thử nghiệm

Trong bản mô tả này, các tác giả sáng chế đã nhận ra rằng việc sử dụng dòng tế bào G-402 làm tế bào chủ để biểu hiện enzym lạc vị (tạm thời hoặc ổn định) các enzym thuộc họ CYP11. Cụ thể là, các tác giả sáng chế đã phát triển các tế bào G-402 ổn định biểu hiện hoạt tính enzym lạc vị CYP11B1 ở người, CYP11B2 ở người, CYP11A1 ở người, CYP11B1 ở khỉ đầu chó hoặc CYP11B2 ở khỉ đầu chó. Điều quan trọng là, dòng tế bào G-402 đã xác định biểu hiện các đồng yếu tố (adrenodoxin và adrenodoxin reductaza) có vai trò quan trọng đối với hoạt tính họ CYP11 và hoạt tính enzym không liên quan thuộc họ CYP11 (so với các tế bào H295R) đã được phát hiện trong các tế bào này. Do đó, dòng tế bào G-402 đặc biệt phù hợp dùng làm tế bào chủ để biểu hiện lạc vị của các enzym thuộc họ CYP11.

Các tế bào G-402 có thể thu được từ ATCC (CRL-1440) và có nguồn gốc từ u nguyên bào cơ trơn thận.

Các plasmit biểu hiện chứa ORF cho CYP11B1 hoặc CYP11B2 ở người/ở khỉ đầu chó dưới sự điều khiển của gen khởi đầu thích hợp (CMV-gen khởi đầu) và gen đánh dấu có sức đề kháng thích hợp (neomycin). Bằng cách sử dụng các kỹ thuật tiêu

chuẩn, plasmid biểu hiện này được chuyển nhiễm vào trong các tế bào G-402 và các tế bào này sau đó được chọn để biểu hiện các gen đánh dấu có sức đề kháng đã định. Các dòng vô tính tế bào riêng lẻ sau đó được lựa chọn và đánh giá hoạt tính enzym mong muốn bằng cách sử dụng 11-doxycorticosteron (Cyp11B2) hoặc 11-deoxycortisol (Cyp11B1) làm cơ chất.

Các tế bào G-402 biểu hiện các cấu trúc CYP11 được thiết lập như được mô tả ở trên và được duy trì trong môi trường McCoy's 5a biến đổi, ATCC catalog số 30-2007 chứa FCS 10% và 400 µg/ml G418 (Geneticin) ở 37°C trong môi trường CO₂ 5%/không khí 95%. Các thử nghiệm enzym tế bào được thực hiện trong môi trường DMEM/F12 chứa FCS 2,5% đã được xử lý bằng than và nồng độ cơ chất thích hợp (0,3-10µM 11-doxycorticosteron, 11-deoxycortisol hoặc Corticosteron). Để thử nghiệm hoạt tính enzym, các tế bào được dàn mỏng trên các đĩa có 96 giếng và được ủ trong thời gian 16 giờ. Phần phân ước của dịch nổi sau đó được lấy ra và đem đi phân tích đối với nồng độ của sản phẩm mong muốn (Aldosteron đối với CYP11B2; Cortisol đối với CYP11B1). Các nồng độ của các steroid này có thể được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm HTRF từ phân tích CisBio cả Aldosteron hoặc Cortisol.

Việc ức chế giải phóng steroid tạo ra có thể được dùng làm thước đo mức ức chế enzym tương ứng bằng các hợp chất thử nghiệm được bổ sung trong thử nghiệm enzym tế bào. Sự ức chế hoạt tính enzym phụ thuộc liều bằng hợp chất được tính từ biểu đồ điểm của các nồng độ chất ức chế được bổ sung (trục x) theo mức steroid/sản phẩm đo được (trục y). Mức độ ức chế sau đó được tính bằng cách làm phù hợp hàm xích ma 4 thông số dưới đây (mô hình Morgan-Mercer-flodin (MMF)) từ các điểm số liệu thô sử dụng phương pháp bình phương nhỏ nhất:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

trong đó, A là giá trị y cực đại, B là hệ số EC₅₀ được xác định bằng cách sử dụng XLFit, C giá trị y cực tiểu và D là giá trị độ dốc.

Giá trị lớn nhất A tương ứng với lượng steroid được tạo ra khi không có mặt của chất ức chế, giá trị C tương ứng với lượng steroid được phát hiện khi enzym bị ức chế hoàn toàn.

Các giá trị EC₅₀ của các hợp chất được yêu cầu bảo hộ ở đây đã được thử nghiệm bằng hệ thử nghiệm dựa vào G402 đã mô tả. Hoạt tính enzym Cyp11B2 được thử nghiệm khi có mặt của 1 μ M Deoxycorticosteron và với lượng thay đổi chất ức chế; Hoạt tính enzym Cyp11B1 được thử nghiệm khi có mặt của 1 μ M deoxycortisol và với lượng thay đổi chất ức chế.

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μ M	EC50 CYP11B1 ở người μ M
1	0,170	3,70
2	0,430	>3
3	0,715	>3
4	0,011	0,35
5	0,019	1,08
6	0,098	3,34
7	0,056	0,57
8	0,049	2,33
9	0,829	>10
10	0,020	0,17
11	0,076	0,41

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μ M	EC50 CYP11B1 ở người μ M
12	0,002	0,05
13	0,319	17,89
14	0,308	1,57
15	0,019	1,20
16	0,011	0,86
17	4,649	>10
18	0,058	0,75
19	0,023	0,80
20	0,003	0,02
21	0,021	0,26
22	0,025	0,10

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
23	0,032	0,39
24	0,007	0,22
25	0,005	0,11
26	0,018	0,57
27	0,007	0,27
28	0,121	0,78
29	0,260	5,56
30	0,170	10,22
31	0,172	>3
32	1,293	>10
33	1,256	>10
34	0,416	29,22
35	0,325	>10
36	0,071	2,57
37	0,044	1,59
38	0,081	1,50
39	0,010	0,12

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
40	0,015	0,75
41	0,067	5,56
42	0,028	0,16
43	0,040	1,56
44	0,005	0,568
45	0,087	0,863
46	0,005	0,298
47	0,003	0,061
48	0,049	0,392
49	0,271	1,003
50	0,003	0,024
51	0,032	1,872
52	0,030	0,139
53	0,008	0,453
54	không xác định	3,855
55	0,682	11,133
56	0,040	0,587

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
57	0,026	0,393
59	0,033	0,710
60	0,685	không xác định
61	0,508	20,108
62	0,177	8,543
63	0,731	15,994
64	0,423	12,328
65	0,315	13,084
66	0,710	không xác định
67	0,160	7,675
68	0,350	33,719
69	0,411	3,492
70	0,202	15,608
71	0,081	2,497
72	0,007	0,101
73	0,017	0,575

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
74	0,286	không xác định
75	0,008	0,509
76	0,023	0,452
77	0,042	0,223
78	0,121	1,145
79	0,035	0,302
80	0,043	0,493
81	0,172	4,635
82	0,008	0,020
83	0,009	0,046
84	0,034	0,526
85	0,003	0,048
86	0,004	0,108
87	0,017	1,066
88	0,001	0,013
89	0,014	0,276
90	0,011	1,497

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
91	0,043	3,068
92	0,016	0,632
93	0,023	0,613
94	0,023	1,336
95	0,017	1,781
96	0,022	1,676
97	0,006	0,111
98	0,011	0,360
99	0,035	1,117
100	0,007	0,140
101	0,002	0,179
102	0,014	1,441
103	0,015	2,927
104	0,010	0,094
105	0,086	2,581
106	0,020	2,683
107	0,002	0,044

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
108	0,032	1,110
109	0,078	0,712
110	0,006	0,187
111	0,004	0,081
112	0,006	0,151
113	0,075	1,575
114	0,008	0,142
115	0,001	0,014
116	0,003	0,081
117	0,008	0,121
118	0,004	0,682
119	0,006	0,075
120	0,000	0,008
121	0,019	1,371
122	0,009	0,535
123	0,062	2,917
124	0,005	0,138

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
125	0,003	0,154
126	0,007	0,642
127	0,012	0,400
128	0,119	2,286
129	0,030	0,613
130	0,162	10,483
131	0,003	0,440
132	0,029	4,800
133	0,010	0,837
134	0,003	0,094
135	0,006	0,163
136	0,047	2,433
137	0,006	0,872
138	0,003	0,267
139	0,018	0,455
140	0,114	6,646
141	0,856	19,889

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
142	0,003	0,380
143	0,009	0,051
144	0,004	0,460
145	0,175	3,779
151	0,005	0,090
152	0,154	4,752
153	0,375	11,100
154	0,114	1,427
155	0,047	0,589
156	0,155	1,374
157	0,463	3,256
158	0,239	6,429
159	0,180	7,933
160	0,113	0,716
161	0,001	0,008
162	0,062	2,853
163	0,061	2,387

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
164	0,009	0,207
165	0,013	0,494
166	0,022	1,206
167	0,018	0,898
168	0,014	0,273
169	0,035	0,850
170	0,015	0,699
171	0,009	0,420
172	0,001	0,069
173	0,031	0,800
174	0,033	1,225
175	0,007	0,688
176	0,128	không xác định
177	0,117	8,464
178	0,010	0,535
179	0,012	0,169
180	0,033	1,891

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
181	0,025	2,320
182	0,006	0,302
183	0,004	0,268
184	0,227	9,741
185	0,633	9,289
186	0,011	0,199
187	0,027	0,705
188	0,014	0,572
189	0,002	0,093
190	0,007	0,442
191	0,010	0,777
192	0,029	1,981
193	0,022	1,009
194	0,041	1,704
195	0,001	0,056
196	0,008	0,514
197	0,004	0,062

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
198	0,007	0,188
199	0,003	0,028
200	0,001	0,031
201	0,024	0,436
202	0,013	0,170
203	0,083	4,957
204	0,020	2,237
205	0,097	4,025
206	0,010	0,237
207	0,044	2,543
208	0,059	4,202
209	0,162	7,544
210	0,030	1,344
211	0,005	0,119
212	0,051	4,834
213	0,041	0,834
214	0,030	0,104

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
216	0,042	0,879
217	0,029	1,256
218	0,029	1,196
219	0,012	0,557
220	0,002	0,040
222	0,004	1,008
223	0,036	2,855
224	0,006	0,173
225	0,006	0,691
226	0,011	1,767
227	0,004	0,157
228	0,009	0,356
229	0,010	0,656
230	0,001	0,007
231	0,019	0,802
232	0,001	0,016
233	0,013	0,219

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
234	0,027	2,258
235	0,109	4,662
236	0,003	0,077
237	0,008	0,143
238	0,005	0,513
239	0,021	0,401
240	0,250	15,012
241	0,007	0,251
242	0,100	3,686
243	0,001	0,026
244	0,002	0,075
245	0,001	0,072
246	0,013	4,723
247	0,005	0,069
248	0,000	0,007
249	0,014	0,261
250	0,035	1,247

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
251	0,001	0,006
252	0,026	0,468
253	0,193	4,475
254	0,001	0,049
255	0,013	1,325
256	0,008	0,158
257	0,022	0,679
258	0,013	0,291
259	0,001	0,154
260	0,000	0,001
261	0,062	1,222
262	0,084	1,817
263	3,101	không xác định
264	0,024	2,921
265	0,009	0,623
266	0,054	0,623
267	0,001	0,236

Các hợp chất có công thức (I) và các muối hoặc este được dụng của chúng như được mô tả trong bản mô tả có các giá trị EC_{50} (CYP11B2) nằm trong khoảng từ 0,000001uM đến 1000uM, các hợp chất cụ thể có các giá trị EC_{50} (CYP11B2) nằm trong khoảng từ 0,00005uM đến 500uM, các hợp chất cụ thể khác có giá trị EC_{50} (CYP11B2) nằm trong khoảng từ 0,0005uM đến 5uM. Kết quả này thu được bằng cách sử dụng thử nghiệm enzym được mô tả.

Các hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của chúng có thể được dùng làm thuốc (ví dụ ở dạng chế phẩm dược). Các chế phẩm dược có thể được dùng bên trong, như qua đường miệng (ví dụ ở dạng viên nén, viên nén được bao, viên thuốc bao đường, viên nang gelatin mềm hoặc cứng, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù), trong mũi (ví dụ ở dạng thuốc xịt mũi) hoặc qua trực tràng (ví dụ ở dạng thuốc đạn). Tuy nhiên, cũng có thể sử dụng ngoài đường tiêu hóa, như trong cơ hoặc trong tĩnh mạch (ví dụ ở dạng dung dịch tiêm).

Các hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của chúng có thể được xử lý bằng các tá dược vô cơ hoặc hữu cơ, không có tác dụng làm được phẩm để bào chế các viên nén, viên nén được bao, viên thuốc bao đường và viên nang gelatin cứng. Lactose, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó, v.v., có thể được sử dụng, ví dụ, như các chất phụ trợ cho viên nang, viên thuốc bao đường và viên nang gelatin cứng.

Các chất phụ trợ thích hợp cho viên nang gelatin mềm, ví dụ, là dầu thực vật, sáp, chất béo, chất bán rắn và rượu polyhydric lỏng, v.v..

Các chất phụ trợ thích hợp để sản xuất dung dịch và si-rô là, ví dụ, nước, rượu polyhydric, saccharose, đường chuyển hóa, glucose, v.v..

Các chất phụ trợ thích hợp cho dung dịch tiêm là, ví dụ, nước, rượu, rượu polyhydric, glycerol, dầu thực vật, v.v..

Các chất phụ trợ thích hợp cho thuốc đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc dầu hóa rắn, sáp, chất béo, chất bán rắn hoặc rượu polyhydric lỏng, v.v..

Ngoài ra, các chế phẩm dược có thể chứa các chất bảo quản, các chất hòa tan, các chất làm tăng độ nhớt, các chất làm ổn định, tác nhân tạo ẩm, các chất nhũ hóa, các chất tạo ngọt, các chất màu, chất tạo hương, muối để làm thay đổi áp suất thẩm thấu,

chất đậm, chất che mùi hoặc chất chống oxy hóa. Các chế phẩm được cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác.

Liều lượng có thể thay đổi trong các giới hạn rộng và tất nhiên sẽ được làm thích hợp theo từng các yêu cầu trong từng trường hợp cụ thể. Nhìn chung, trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều lượng dùng hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 20mg cho mỗi kg thể trọng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 4mg cho mỗi kg thể trọng (ví dụ khoảng 300mg cho một người), tốt hơn được chia thành 1-3 liều riêng, mà nếu thích hợp, ví dụ chứa các lượng giống nhau. Tuy nhiên, rõ ràng là giới hạn trên được đưa ra ở đây có thể vượt quá khi giới hạn này được thể hiện được chỉ ra.

Theo sáng chế, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng các bệnh do aldosteron gây ra.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng trong bản mô tả cũng thể hiện sự ức chế có thể thay đổi của CYP11B1. Các hợp chất này có thể được sử dụng để ức chế CYP11B1 kết hợp với sự ức chế có thể thay đổi của CYP11B2. Các hợp chất như vậy có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng các tình trạng bệnh thể hiện sự sản sinh/các mức cortisol quá mức hoặc cả mức cortisol và aldosteron dư thừa (ví dụ hội chứng Cushing, những bệnh nhân chấn thương do bỏng, trầm cảm, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, căng thẳng mạn tính, u tuyến tác động vỏ thượng thận, Morbus Cushing).

Theo sáng chế, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng các tình trạng tim mạch (bao gồm bệnh tăng huyết áp và suy tim), các tình trạng bệnh thận, các tình trạng bệnh gan, các tình trạng bệnh mạch, các tình trạng bệnh viêm, chứng đau, bệnh vồng mạc, bệnh thần kinh (như bệnh thần kinh ngoại vi), bệnh loạn tiết insulin, bệnh phù, loạn chức năng nội mô, loạn chức năng bộ phận nhận cảm áp; bệnh xơ hóa, trầm cảm và các bệnh tương tự.

Các tình trạng tim mạch bao gồm suy tim xung huyết, bệnh tim hình vành, loạn nhịp, rung động mạch, tổn thương tim, phân suất tống máu giảm, loạn chức năng tâm trương và tâm thu tim, hoại tử dạng fibril của động mạch vành, suy tim, bệnh cơ tim phì đại, suy giảm khả năng co giãn động mạch, suy giảm tâm trương, chứng thiếu máu

cục bộ, chứng phì đại tâm thất trái, xơ nang cơ tim và mạch, nhồi máu cơ tim, tổn thương hoại tử cơ tim, tổn thương hoại tử cơ tim, loạn nhịp tim, ngăn chặn đột tử tim, tái phát hẹp van tim, đột quỵ, tổn hại mạch.

Các tình trạng bệnh thận bao gồm suy thận cấp tính và mạn tính, bệnh thận giai đoạn cuối, thanh thải creatinin giảm, tốc độ lọc tiểu cầu thận giảm, bệnh thận kinh đài tháo đường, giãn nở cơ chất đường nâng cuộn mao mạch dạng mắt lưới có hoặc không có hoặc không có tăng sinh tế bào, chứng huyết khối điểm của mao mạch tiểu cầu, hoại tử dạng fibril toàn thể, xơ cứng tiểu cầu thận, tổn thương thiếu máu cục bộ, xơ cứng thận ác tính (như co thắt thiếu máu cục bộ, vi albumin-niêu, bệnh thận, protein niệu, giảm dòng máu ở thận, bệnh động mạch thận, sưng phồng và tăng sinh nội mao dẫn (nội bì và màng nâng) và/hoặc các tế bào mao dẫn ngoài (các thể liềm).

Các tình trạng bệnh gan bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xơ gan, cổ trướng gan, xung huyết gan, gan nhiễm mỡ không do rượu và tình trạng bệnh tương tự.

Các tình trạng bệnh mạch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh chứng huyết khối mạch (như hoại tử dạng fibril ở thành, thoát mạch và phân đoạn các tế bào máu, và chứng huyết khối ở lumin và/hoặc ở thành), bệnh động mạch tăng sinh (như các tế bào cơ nội mạc bị phồng lên được bao quanh bởi cơ chất màng nhày ngoại bào và làm đặc nốt sần), vữa xơ động mạch, suy giảm khả năng co giãn mạch (như độ bền vững, suy giảm khả năng co giãn thất và suy giảm khả năng co giãn mạch), loạn chức năng nội mô, và tình trạng bệnh tương tự.

Các tình trạng bệnh viêm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm khớp (ví dụ, viêm xương khớp), bệnh viêm đường thở (ví dụ, bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD)), và tình trạng bệnh tương tự.

Chứng đau bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chứng đau cấp tính, chứng đau mạn tính (ví dụ, đau khớp), và chứng đau tương tự.

Chứng phù bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh phù mô ngoại vi, xung huyết gan, xung huyết lách, cổ trướng gan, xung huyết đường hô hấp hoặc phổi, và chứng phù tương tự.

Các bệnh insulin bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng insulin, đái tháo đường typ I, đái tháo đường typ II, miễn cảm với glucoza, trạng thái tiền đái tháo đường, hội chứng X, và bệnh tương tự.

Bệnh xơ hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở xơ hóa cơ tim và trong thận, xơ hóa mô kẽ thận và xơ hóa gan.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng như được mô tả trong bản mô tả cũng có thể được dùng để điều trị hoặc phòng bệnh tình trạng bệnh tim mạch được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tăng huyết áp, suy tim (cụ thể là suy tim sau nhồi máu cơ tim), chứng phì đại tâm thất trái, và đột quy.

Theo một phương án khác nữa, tình trạng bệnh tim mạch là bệnh tăng huyết áp.

Theo một phương án khác nữa, tình trạng bệnh tim mạch là suy tim.

Theo một phương án khác nữa, tình trạng bệnh tim mạch là chứng phì đại tâm thất trái.

Theo một phương án khác nữa, tình trạng bệnh tim mạch là đột quy.

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh thận.

Theo một phương án khác nữa, tình trạng bệnh thận là bệnh thận.

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh đái tháo đường typ II.

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh đái tháo đường typ I

Sáng chế được minh họa sau đây bằng các Ví dụ thực hiện sáng chế, mà không làm giới hạn sáng chế.

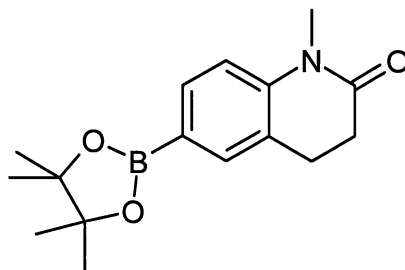
Trong trường hợp các ví dụ điều chế thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết có thể được tách ra bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả hoặc bằng các phương pháp đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết, như ví dụ sắc ký bất đối hoặc kết tinh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

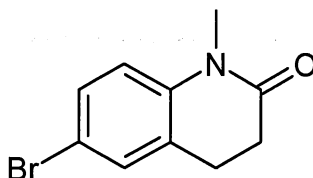
Tất cả các ví dụ và các hợp chất trung gian được điều chế trong môi trường argon nếu không có quy định khác.

Hợp chất trung gian A-1

1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

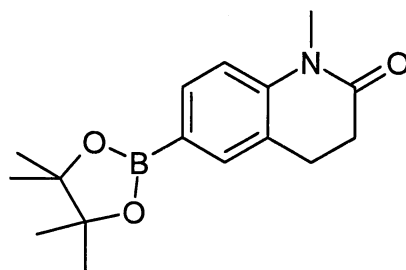


[A] 6-bromo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Bổ sung từng phần kali *tert*-butoxit (4,96 g, 44,2 mmol) vào dung dịch của 6-bromo-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-on (5 g, 22,1 mmol) trong DMF (100 mL) đã được làm lạnh xuống 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó, bổ sung metyl iodua (4,08 g, 28,8 mmol) và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy qua đêm. Bổ sung thêm MeI (1,25 g, 8,86 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 40°C cho đến khi hoàn thành phản ứng. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, được rót vào 100 mL 1M HCl và chiết pha chứa nước bằng EtOAc (2 x 200 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien từ EtOAc-heptan 0 đến 30% để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,23 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 240,0, 242,1 (M+H⁺).

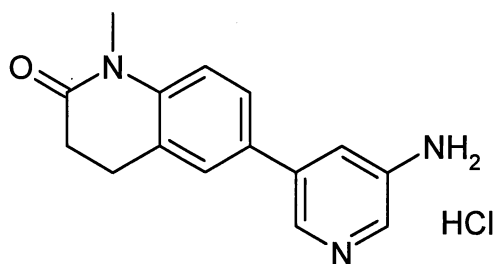
[B] 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



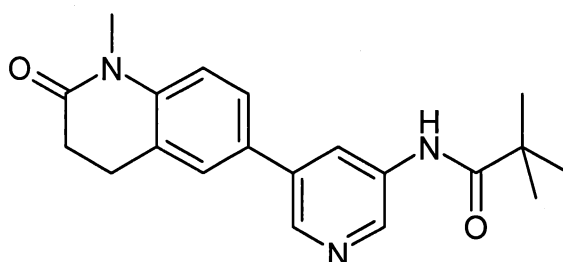
Bình được nạp 6-bromo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (3 g, 12,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-*bi*(1,3,2-dioxaborolan) (3,81 g, 15,0 mmol), kali axetat (3,68 g, 37,5 mmol) và dioxan (48 mL). Hỗn hợp này được làm sạch bằng Ar, sau đó bổ sung phức diclo[1,1'-*bis*(diphenylphosphino)-feroxen]paladi(II) diclometan (1:1) [sản phẩm cộng PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂] (457 mg, 0,625 mmol) và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt đến 80°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, được lọc qua Dicalite và được rửa bằng EtOAc (2 x 150 mL). Rửa phần dịch lọc tạo ra bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc-heptan 0 đến 40% để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,63 g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 288,0 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-2

6-(5-amino-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua

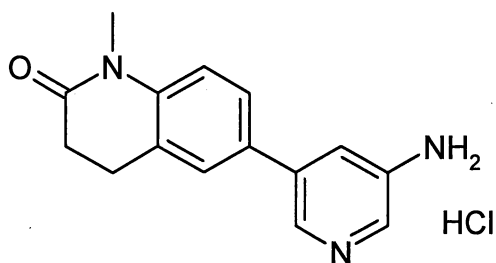


[A] 2,2-dimetyl-*N*-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-propionamit



Lọ vi sóng được nạp *N*-(5-bromopyridin-3-yl)pivalamit (0,2 g, 0,778 mmol), 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) (0,246 g, 0,856 mmol) và DMF (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng Argon; sau đó, bổ sung *bis*(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (0,055 g, 0,078 mmol), tiếp theo là bổ sung dung dịch Na₂CO₃ 1N chứa nước (2,33 mL, 2,33 mmol) và phản ứng được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 5 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, được lọc qua Dicalite và được rửa bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa phần dịch lọc tạo ra bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,195 g, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 338,2 (M+H⁺).

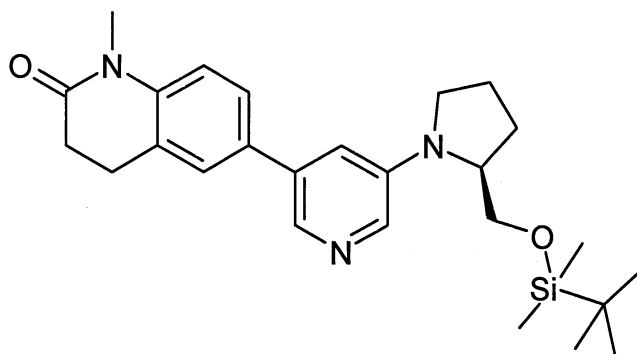
[B] 6-(5-amino-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua



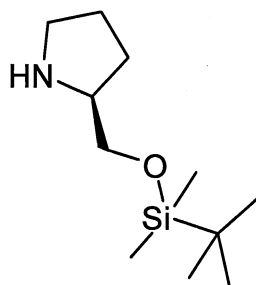
Huyền phù của 2,2-dimetyl-*N*-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-propionamit (0,195 g, 0,578 mmol) trong HCl 1N chứa nước (5,78 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và nguyên liệu rắn tạo ra được nghiền mịn trong MeOH, lọc ra và làm khô tiếp trong môi trường chân không cao để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,115 g, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt là muối HCl. MS: 254,1 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-3

6-{5-[(*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

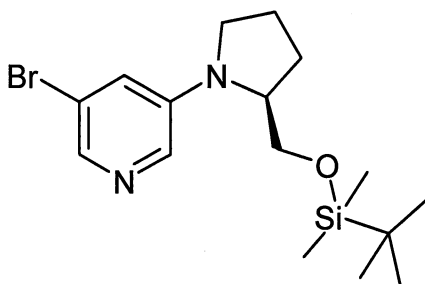


[A] (S)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin



Bổ sung TEA (1,38 g, 13,6 mmol), tiếp theo là bổ sung TBDMS-Cl (1,03 g, 6,82 mmol) trong DCM (3 mL) vào dung dịch của (S)-pyrrolidin-2-yl-metanol (0,69 g, 6,82 mmol) trong DCM (3 mL) đã được làm lạnh xuống 0°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và rót vào NH₄Cl (20 mL). Chiết lớp chứa nước bằng DCM (2 x 50 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,11 g, 76%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 216,2 (M+H⁺).

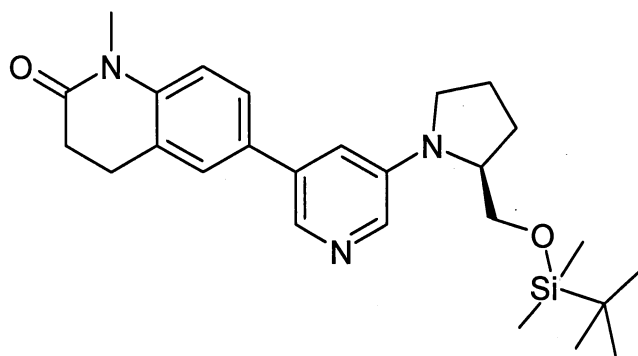
[B] 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin



Bổ sung *tris*(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (Pd₂(dba)₃) (0,039 g, 0,042 mmol) và *rac*-2,2'-*bis*(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (*rac*-BINAP) (0,066 g, 0,106 mmol) vào dung dịch của (S)-2-((*tert*-butyldimetylsilyloxy)methyl)pyrrolidin (0,455 g, 2,11 mmol) trong toluen (20 mL). Dung dịch này được làm sạch bằng argon và gia

nhiệt đến nhiệt độ 85°C trong 10 phút. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung natri *tert*-butoxit (0,406 g, 4,22 mmol) và 3,5-dibromopyridin (0,5 g, 2,11 mmol) và sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 85°C qua đêm. Rót hỗn hợp này vào NH₄Cl bão hòa (20 mL) và chiết lớp chứa nước bằng DCM (2 x 25 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,412 g, 53%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 371,0, 372,9 (M+H⁺).

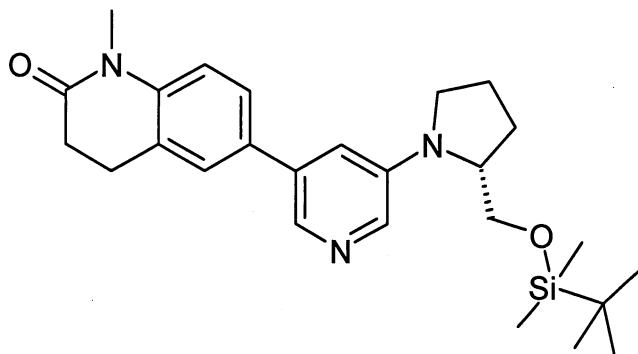
[C] 6-{5-[(S)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymetyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



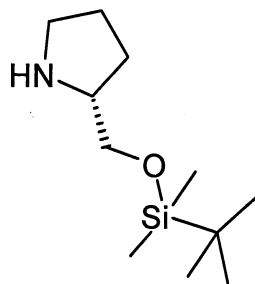
Lọ vi sóng được nạp 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymetyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin (0,091 g, 0,245 mmol), 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1, 0,077 g, 0,270 mmol) và DMF (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng Argon; sau đó, bổ sung *bis*(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (0,017 g, 0,025 mmol), tiếp theo là bổ sung dung dịch Na₂CO₃ 1N chứa nước (0,980 mL, 0,980 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, được rót vào dung dịch NaHCO₃ chứa nước (10 mL) và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (2 x 40 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,1 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 452,1 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-4

6-{5-[(R)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

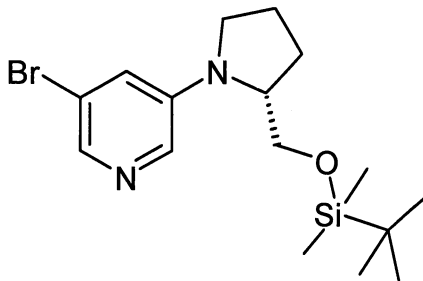


[A] (R)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin



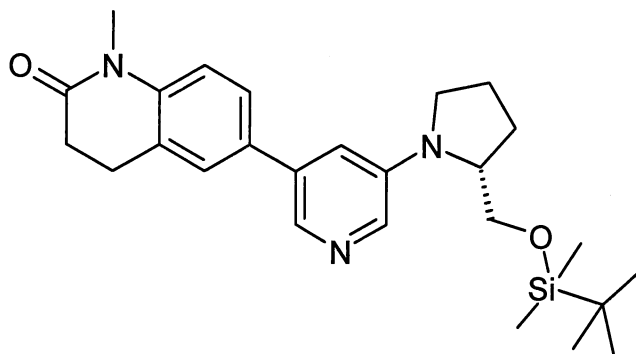
Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [A], cho (R)-pyrrolidin-2-yl-metanol phản ứng với TBDMS-Cl với sự có mặt của TEA để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 216,3 ($M+H^+$).

[B] 3-bromo-5-[(R)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [B], cho (R)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin phản ứng với 3,5-dibromopyridin với sự có mặt của $Pd_2(dba)_3$, *rac*-BINAP và natri *tert*-butoxit để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 371,0, 372,9 ($M+H^+$).

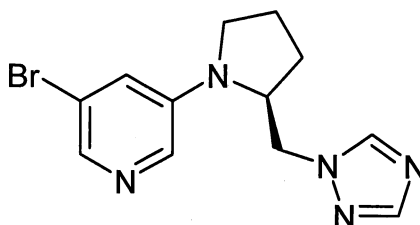
[C] 6-{5-[(R)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



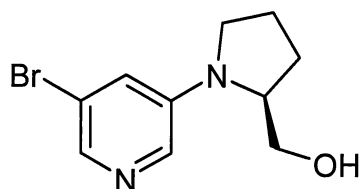
Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [C], 1-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) được kết hợp với 3-bromo-5-[(R)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 452,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-5

3-bromo-5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin

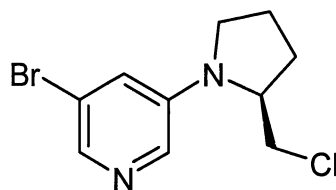


[A] [(S)-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-2-yl]-metanol



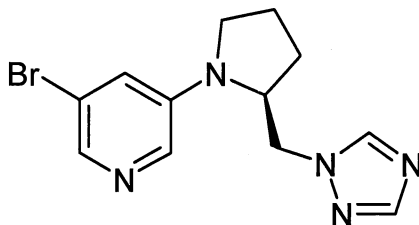
Bổ sung HCl 4M trong dioxan (0,202 mL, 0,808 mmol) vào dung dịch của 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin (hợp chất trung gian A-3 [B], 0,1 g, 0,269 mmol) trong MeOH (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô, phần cặn được pha loãng bằng DCM, được rót vào NaHCO₃ chứa nước (10 mL) và được chiết bằng DCM (25 mL). Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,060 g, 87%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 257,0, 259,0 ($M+H^+$).

[B] 3-bromo-5-((S)-2-clometyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin



Bổ sung từng giọt thionyl clorua (0,112 g, 0,932 mmol) vào dung dịch của (S)-1-(5-bromopyridin-3-yl)pyrrolidin-2-yl)metanol (0,060 g, 0,233 mmol) trong DCM (1 mL) đã được làm lạnh xuống 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 30 phút và sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM, được rót vào NaHCO₃ chứa nước (10 mL) và chiết lớp chứa nước bằng DCM (2 x 20 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở dạng mục (0,055 g, 86%) dưới dạng dầu màu da cam. MS: 275,0, 277,0 (M+H⁺).

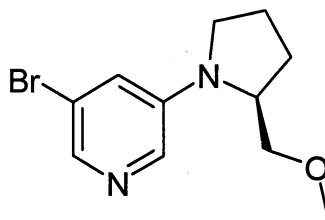
[C] 3-bromo-5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin



Bổ sung 1H-1,2,4-triazol (0,016 g, 0,236 mmol) vào dung dịch của NaH (0,011 g, 0,272 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, bổ sung 3-bromo-5-((S)-2-clometyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin (0,05 g, 0,181 mmol) trong DMF (0,5 mL) vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM, được rót vào NaHCO₃ chứa nước (5 mL) và chiết lớp chứa nước bằng DCM (2 x 10 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở dạng mục (0,04 g, 72%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 308,0, 310,0 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-6

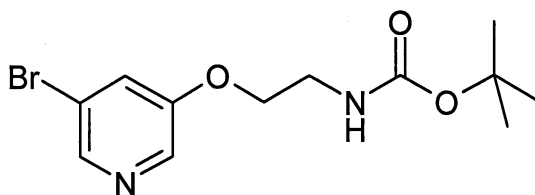
3-bromo-5-((S)-2-metoxymetyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [B], cho (S)-2-metoxymetyl-pyrrolidin phản ứng với 3,5-dibromopyridin với sự có mặt của $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, *rac*-BINAP và natri *tert*-butoxit để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 271,1, 273,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-7

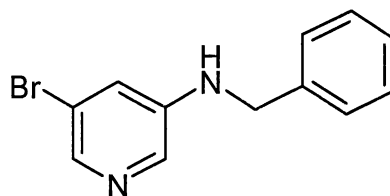
tert-butyl este của axit [2-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-etyl]-carbamic



Bổ sung từng phần triphenylphosphin (0,829 g, 3,16 mmol) và *tert*-butyl 2-hydroxyethylcarbamate (0,51 g, 3,16 mmol) trong THF (5 mL), tiếp theo là bổ sung *di*-(4-clobenzyl)azodicarboxylat (1,16 g, 3,16 mmol) vào dung dịch của 5-bromopyridin-3-ol (0,5 g, 2,87 mmol) trong THF (30 mL) đã được làm lạnh xuống 0°C , và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, được rót vào NaHCO_3 chứa nước (50 mL) và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được hấp phụ trong diethyl ete (50 mL) và để yên trong tủ lạnh trong 2 giờ. Sau thời gian này, lọc chất kết tủa rắn ra và chất lọc tạo ra được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc-heptan 0 đến 30% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,57 g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 317,0 và 319,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-8

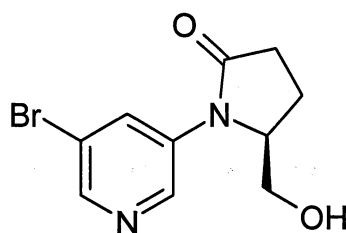
Benzyl-(5-bromo-pyridin-3-yl)-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [B], cho benzylamin phản ứng với 3,5-dibromopyridin với sự có mặt của $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, *rac*-BINAP và natri *tert*-butoxit để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 262,9, 264,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-9

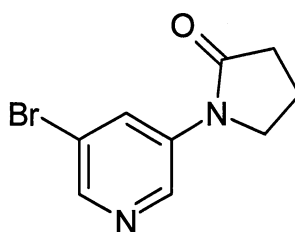
(S)-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidin-2-on



Trong ống được gắn kín, 3,5-dibromopyridin (0,5 g, 2,11 mmol) được kết hợp với (S)-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-on (0,243 g, 2,11 mmol), đồng (I) iodua (0,040 g, 0,021 mmol), kali cacbonat (0,583 g, 4,22 mmol) và *N,N'*-dimetyletylenđiamin (0,037g, 0,042 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C qua đêm. Hỗn hợp này đã được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Dicalite và được rửa bằng DCM. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 10% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,140 g, 25%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 271,1, 273,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-10

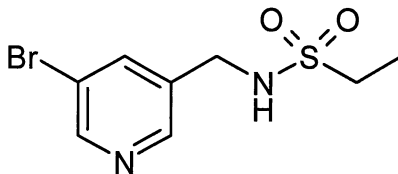
1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-9, pyrrolidin-2-on được kết hợp với 3,5-dibromopyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 241,0, 243,0 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-11

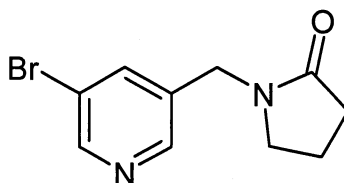
(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amit của axit etansulfonic



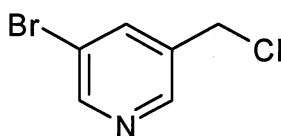
Bình được nạp 5-bromonicotinaldehyt (2,55 g, 13,7 mmol), etansulfonamit (2,99 g, 27,4 mmol) và toluen (250 mL), sau đó bổ sung từng giọt titan isopropoxit (5,84 g, 20,6 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 115°C qua đêm và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hấp phụ trong DCM (200 mL) và bổ sung từng phần MeOH (200 mL) và NaBH₄ (1,04 g, 27,4 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và sau đó rót vào nước (100 mL) và lọc huyền phù tạo ra qua tấm Dicalite và được rửa bằng DCM (3 x 100 mL). Lọc chứa nước được tách ra và được chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và được hấp phụ trước trên silicagel. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,01 g, 79%) dưới dạng chất rắn màu da cam. MS: 279,0, 281,0 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-12

1-(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-on

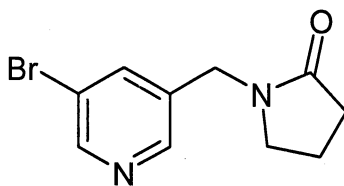


[A] 3-bromo-5-clometyl-pyridin



Bổ sung từng giọt thionylclorua (7,59 g, 63,8 mmol) vào dung dịch của (5-bromopyridin-3-yl)metanol (3 g, 16,0 mmol) trong DCM (15 mL) đã được làm lạnh xuống 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp này trên lên đá/nước (20 mL), bazơ hóa bằng NaOH đặc (8 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc-Heptan 0 đến 40% để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,08 g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 206,0, 207,9 (M+H⁺).

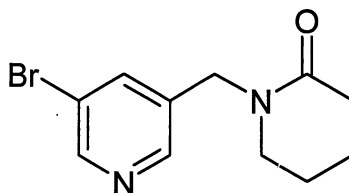
[B] 1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-pyrrolidin-2-on



Bổ sung pyrrolidin-2-on (0,081 g, 0,945 mmol) vào huyền phù của natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,044 g, 1,09 mmol) trong DMF (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, bổ sung 3-bromo-5-clometyl-pyridin (0,15 g, 0,727 mmol) và huyền phù tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp này được dừng bằng nước (2 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,217 g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 251,1, 257,1 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-13

1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-piperidin-2-on

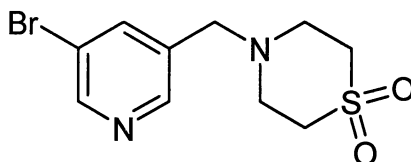


Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-12 [B], cho piperidin-2-on phản ứng với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (hợp chất trung gian A-

12 [A]) với sự có mặt của NaH để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu.
MS: 269,2, 271,2 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-14

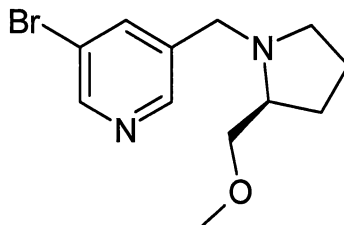
4-(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-thiomorpholin 1,1-dioxit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-12 [B], cho thiomorpholin 1,1-dioxit phản ứng với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (hợp chất trung gian A-12 [A]) với sự có mặt của NaH để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 304,9, 307,0 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-15

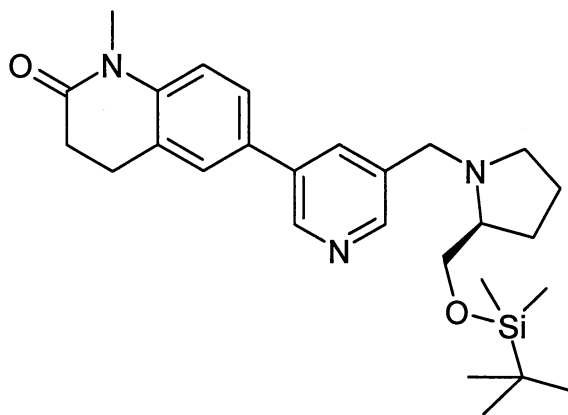
3-bromo-5-((S)-2-metoxymetyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin



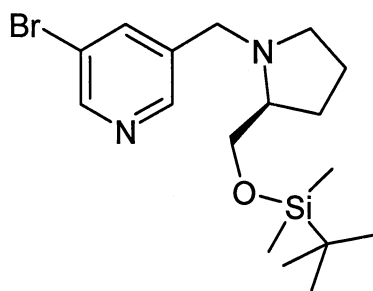
Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-12 [B], cho (S)-2-(metoxymetyl)pyrrolidin phản ứng với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (hợp chất trung gian A-12 [A]) với sự có mặt của NaH để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 285,0, 286,9 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-16

6-{5-[(S)-2-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

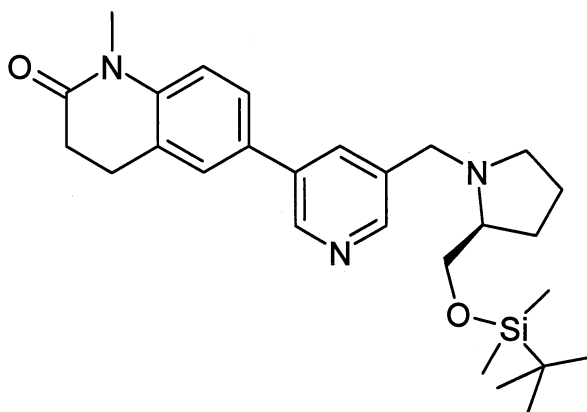


[A] 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-12 [B], cho (S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin (hợp chất trung gian A-3 [A]) phản ứng với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (hợp chất trung gian A-12 [A]) với sự có mặt của NaH để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 385,2, 387,2 ($M+H^+$).

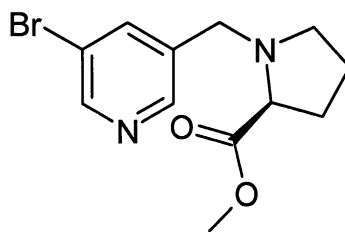
[B] 6-{5-[(S)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [C], 1-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) được kết hợp với 3-bromo-5-[(*S*)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn dạng sập màu trắng nhạt. MS: 352,3 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-17

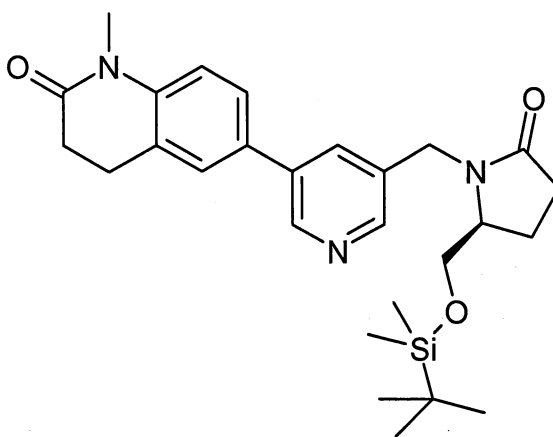
Metyl este của axit (*S*)-1-(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



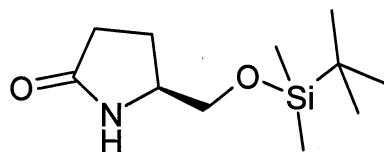
Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-12 [B], cho metyl este của axit (*S*)-pyrrolidin-2-carboxylic phản ứng với 3-bromo-5-clomethyl-pyridin (hợp chất trung gian A-12 [A]) với sự có mặt của NaH để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 299,2, 301,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-18

6-{5-[(*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-3-yl}-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

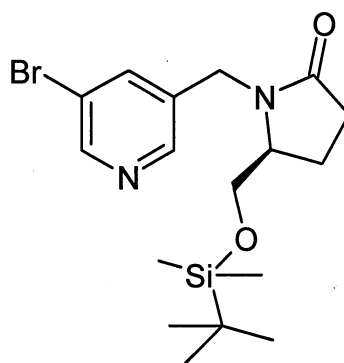


[A] (*S*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on



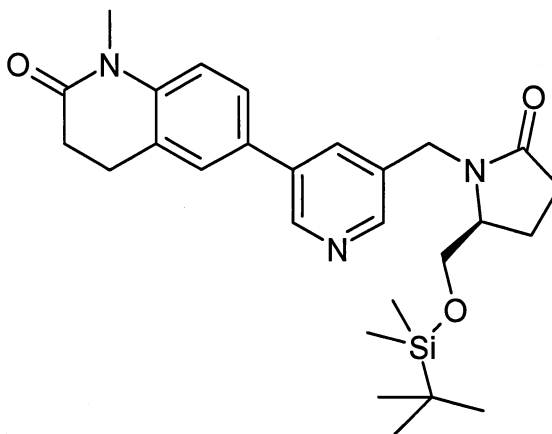
Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [A], cho (S)-5-hydroxymethyl-pyrrolidin-2-on phản ứng với TBDMS-Cl với sự có mặt của TEA để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất lỏng không màu. MS: 230,3 ($M+H^+$).

[B] (S)-1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-5-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-pyrrolidin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-12 [B], cho (S)-5-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-pyrrolidin-2-on phản ứng với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (hợp chất trung gian A-12 [A]) với sự có mặt của NaH để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu. MS: 399,2, 401,2 ($M+H^+$).

[C] 6-{5-[(S)-2-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-5-oxo-pyrrolidin-1-ylmetyl]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

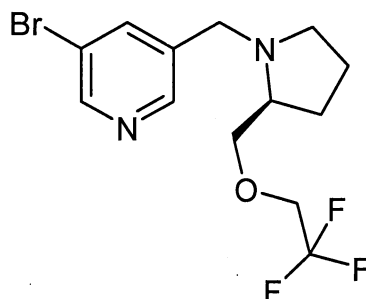


Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [C], 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

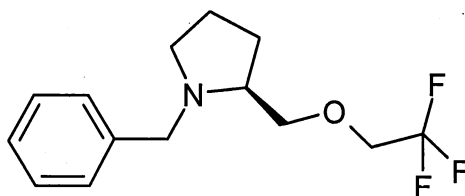
(hợp chất trung gian A-1) được kết hợp với (S)-1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-5-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-pyrrolidin-2-on để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu nâu. MS: 480,3 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-19

3-bromo-5-[(S)-2-(2,2,2-triflo-etoxy-metyl)-pyrrolidin-1-ylmetyl]-pyridin

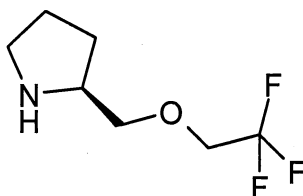


[A] (S)-1-Benzyl-2-(2,2,2-triflo-etoxy-metyl)-pyrrolidin



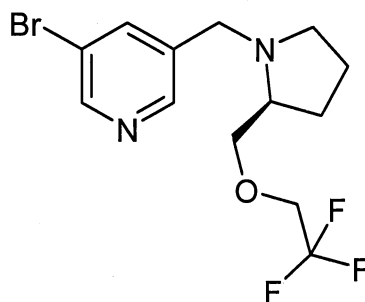
Bổ sung (S)-(1-benzyl-pyrrolidin-2-yl)-metanol (1,0 g, 5,23 mmol) vào huyền phù của natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,314 g, 7,84 mmol) trong THF (20 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, bổ sung 2,2,2-trifloetyl metansulfonat (1,4 g, 7,84 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng H₂O (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH(NH₄OH 1%)-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,706 g, 37%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. MS: 274,3 (M+H⁺).

[B] (S)-2-(2,2,2-triflo-etoxy-metyl)-pyrrolidin



Bổ sung bazơ Hunig (1,18 g, 9,15 mmol) vào dung dịch của (S)-1-benzyl-2-(2,2,2-trifloetoxymetyl)-pyrrolidin (0,5 g, 1,83 mmol) trong MeOH (20 mL). Bình này được làm sạch ba lần bằng Ar và bổ sung Pd/C 10% (0,487 g, 0,457 mmol) vào hỗn hợp này. Bình này được làm sạch ba lần bằng hydro và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này qua tấm Celite, rửa bằng MeOH (20 mL) và được cô hỗn hợp tạo ra trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,250 g, 75%) dưới dạng chất bán rắn không màu. MS: 184,1 ($M+H^+$).

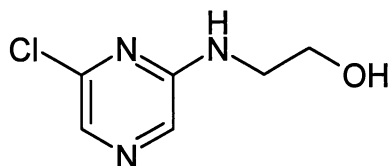
[C] 3-bromo-5-[(S)-2-(2,2,2-triflo-etoxymetyl)-pyrrolidin-1-ylmetyl]-pyridin



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-12 [B], cho (S)-2-(2,2,2-triflo-etoxymetyl)-pyrrolidin phản ứng với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (hợp chất trung gian A-12 [A]) với sự có mặt của NaH để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 353,1, 355,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-20

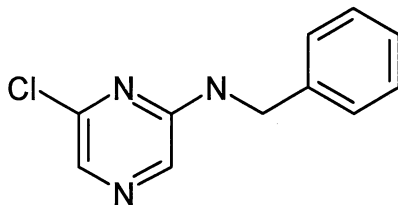
2-(6-clo-pyrazin-2-ylamino)-etanol



Trong ống được gắn kín, 2,6-diclopyrazin (1 g, 6,71 mmol) được trộn với 2-aminoetanol (0,492 g, 8,05 mmol), bazơ Hunig (1,13 g, 8,73 mmol) trong BuOH (7 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80°C qua đêm. Cô hỗn hợp này trong chân không và phần cặn được phân cách giữa NaHCO_3 (20 mL) và EtOAc (100 mL). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,583 g, 50%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS: 174,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-21

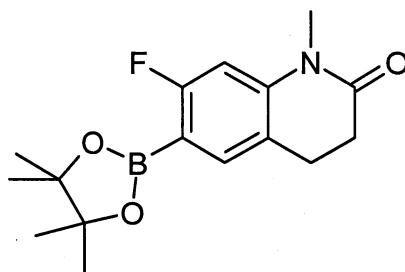
Benzyl-(6-clo-pyrazin-2-yl)-amin



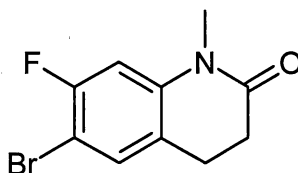
Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-20, benzyl-amin phản ứng với 2,6-diclopyrazin với sự có mặt của bazơ Hunig để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS: 220,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-22

7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

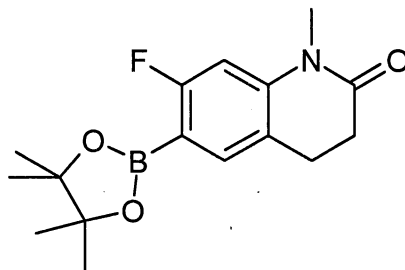


[A] 6-bromo-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-1 [A], cho 6-bromo-7-flo-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on phản ứng với metyl iodua với sự có mặt của kali *tert*-butoxit để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng. MS: 258,0, 259,9 ($M+H^+$).

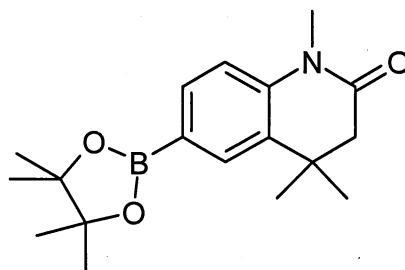
[B] 7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-1 [B], cho 6-bromo-7-fluoro-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on phản ứng với 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) với sự có mặt của kali axetat và $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 306,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-23

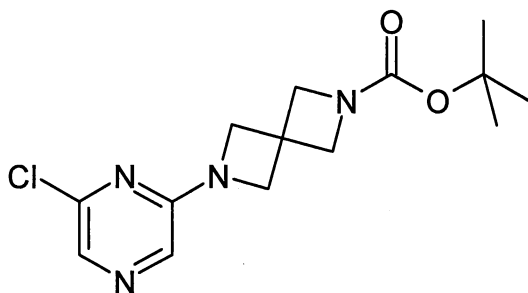
1,4,4-Trimethyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-1 [B], cho 6-bromo-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on phản ứng với 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) với sự có mặt của kali axetat và $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 316,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-24

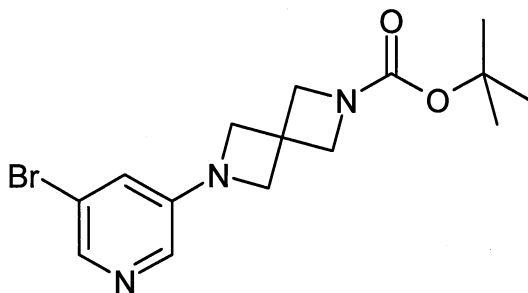
tert-butyl este của axit 6-(6-clo-pyrazin-2-yl)-2,6-diaza-spiro[3.3]heptan-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-20, cho *tert*-butyl este của axit 2,6-diaza-spiro[3.3]heptan-2-carboxylic phản ứng với 2,6-diclopypyrazin với sự có mặt của bazơ Hunig để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian A-25

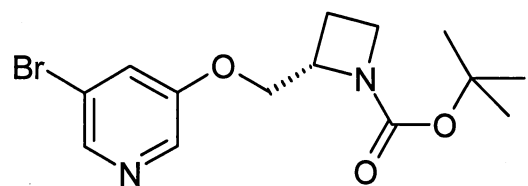
tert-butyl este của axit 6-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2,6-diaza-spiro[3.3]heptan-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [B], cho *tert*-butyl este của axit 2,6-diaza-spiro[3.3]heptan-2-carboxylic phản ứng với 3,5-dibromopyridin với sự có mặt của $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, *rac*-BINAP và natri *tert*-butoxit để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian A-26

tert-butyl este của axit (S)-2-(5-bromo-pyridin-3-yloxymetyl)-azetidin-1-carboxylic

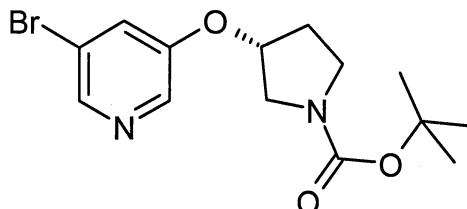


Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-7, cho 5-bromopyridin-3-ol phản ứng với *tert*-butyl este của axit (S)-2-hydroxymetyl-azetidin-

1-carboxylic với sự có mặt của *di*-(4-clobenzyl)azodicarboxylat và triphenylphosphin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: 343,1 và 345,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-27

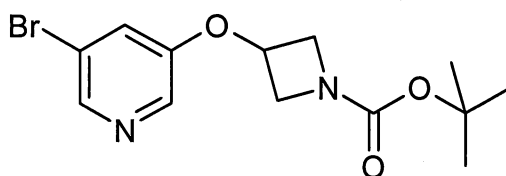
tert-butyl este của axit (R)-3-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-7, cho 5-bromopyridin-3-ol phản ứng với tert-butyl este của axit (S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-carboxylic với sự có mặt của *di*-(4-clobenzyl)azodicarboxylat và triphenylphosphin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 343,1 và 345,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-28

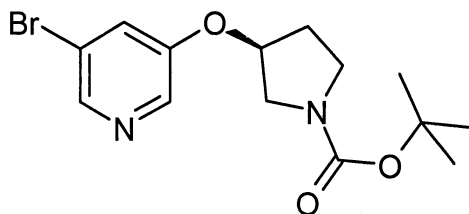
tert-butyl este của axit 3-(5-bromopyridin-3-yloxy)-azetidin-1-carboxylic



Bổ sung K_2CO_3 (0,453 g, 3,28 mmol), tiếp theo là bổ sung tert-butyl este của axit 3-bromo-azetidin-1-carboxylic (0,425 g, 1,8 mmol) trong DMF (0,5 mL) vào dung dịch của 5-bromopyridin-3-ol (0,285 g, 1,64 mmol) trong DMF (2,5 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến $60^\circ C$ và được khuấy qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc-heptan 0 đến 50% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,539 g, 100%) dưới dạng chất rắn tinh thể không màu. MS: 329,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-29

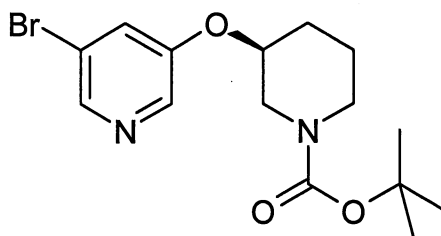
tert-butyl este của axit (S)-3-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-7, cho 5-bromopyridin-3-ol phản ứng với tert-butyl este của axit (R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-carboxylic với sự có mặt của *di*-(4-clobenzyl)azodicarboxylat và triphenylphosphin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu. MS: 343,1 và 345,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-30

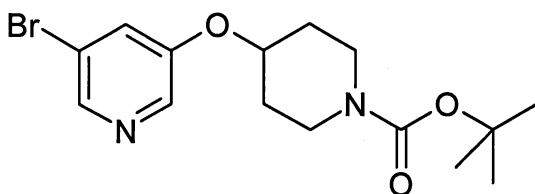
tert-butyl este của axit (S)-3-(5-bromopyridin-3-yloxy)-piperidin-1-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-7, cho 5-bromopyridin-3-ol phản ứng với tert-butyl este của axit (R)-3-hydroxy-piperidin-1-carboxylic với sự có mặt của *di*-(4-clobenzyl)azodicarboxylat và triphenylphosphin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 357,1 và 359,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-31

tert-butyl este của axit 4-(5-bromopyridin-3-yloxy)-piperidin-1-carboxylic

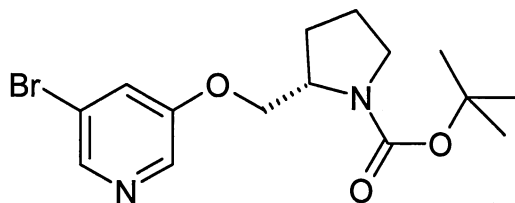


Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-7, cho 5-bromopyridin-3-ol phản ứng với tert-butyl este của axit 4-hydroxy-piperidin-1-carboxylic với sự có mặt của *di*-(4-clobenzyl)azodicarboxylat và triphenylphosphin để

tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt. MS: 357,0 và 359,0 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-32

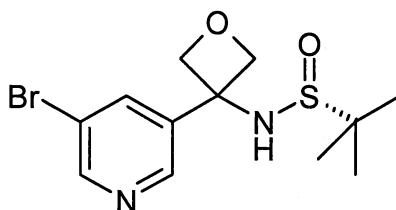
tert-butyl este của axit (S)-2-((5-bromopyridin-3-yloxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylic



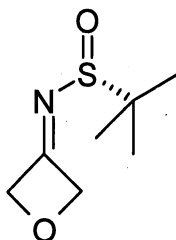
Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-7, cho 5-bromopyridin-3-ol phản ứng với tert-butyl este của axit (S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylic với sự có mặt của *di*-(4-clobenzyl) azodicarboxylat và triphenylphosphin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu. MS: 357,0 và 359,0 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-33

(R)-*N*-(3-(5-bromopyridin-3-yl)oxetan-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



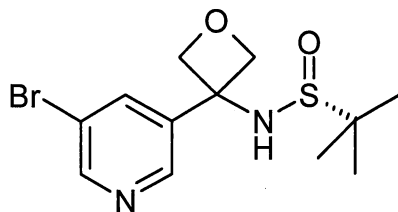
[A] (R)-2-metyl-*N*-(oxetan-3-yliden)-propan-2-sulfinamit



Bổ sung (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,854 g, 7,05 mmol), tiếp theo là bổ sung oxetan-3-on (0,493 g, 6,84 mmol) trong THF (5 mL) vào dung dịch của $Ti(OEt)_4$ (2,02 g, 7,53 mmol) trong THF (20 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 50°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (50 mL) và bổ sung từ từ dung dịch nước muối bão hòa (20 mL) trong điều kiện khuấy. Sau 15 phút, hỗn

hợp được lọc qua nút Dicalite và được rửa bằng EtOAc. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc-Heptan 0 đến 40% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,242 g, 20%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 176,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

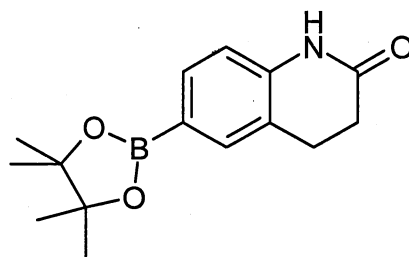
[B] (R)-N-(3-(5-bromopyridin-3-yl)oxetan-3-yl)-2-methylpropan-2-sulfinamit



Bổ sung từng giọt nBuLi (462 μl , 0,74 mmol) vào dung dịch của 3-bromo-5-iodopyridin (0,14 g, 0,493 mmol) trong THF (2 mL) đã được làm lạnh ở nhiệt độ -78°C trong hơn 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút, sau đó bổ sung từng giọt (R)-2-metyl-N-(oxetan-3-yliden)-propan-2-sulfinamit (0,1 g, 0,567 mmol) trong THF (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 10 phút, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được dừng bằng nước (2 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc-heptan 0 đến 100% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,096 g, 58%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 333,0 và 335,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-34

6-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on

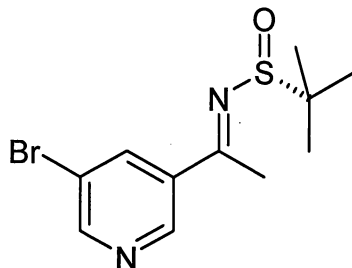


Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-1 [B], cho 6-bromo-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on phản ứng với 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) với sự có mặt của kali axetat và $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 274,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-35

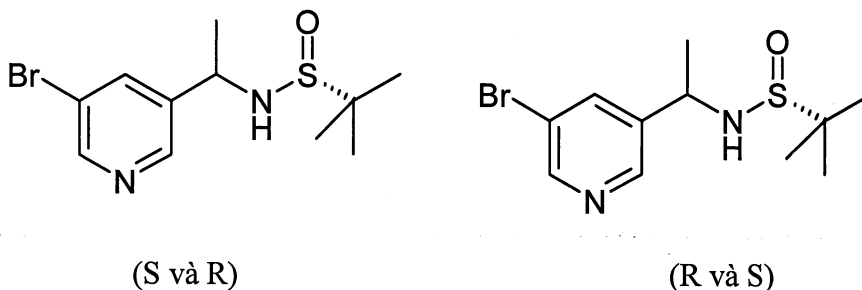
[(S và R)-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic

[A] (R, E)-*N*-(1-(5-bromopyridin-3-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Bổ sung từng giọt (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,555 g, 4,58 mmol), tiếp theo là bổ sung $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1,23 g, 4,58 mmol) vào dung dịch của 1-(5-bromopyridin-3-yl)etanon (1,01 g, 5,04 mmol) trong DCM (20 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 40°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được hấp phụ trong EtOAc (80 mL). Dung dịch này được khuấy mạnh trong khi bổ sung từ từ dung dịch nước muối bão hòa (20 mL). Sau 15 phút, hỗn hợp được lọc qua nút Dicalite và được rửa bằng EtOAc. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradient EtOAc-heptan 0 đến 50% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,964 g, 69%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 303,1 và 305,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[B] [(S và R)-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic

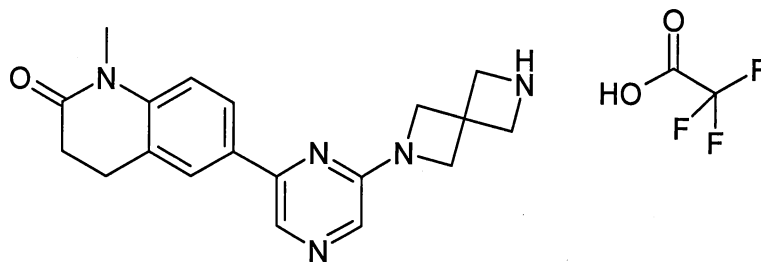


Bổ sung từng phần NaBH_4 (0,075 g, 1,98 mmol) vào dung dịch của (R, E)-*N*-(1-(5-bromopyridin-3-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,3 g, 0,989 mmol) trong MeOH (20 mL) đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C bằng bể đá và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 30 phút và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 30 phút nữa. Hỗn hợp này được ngừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (10 mL), dung môi

hữu cơ được bốc hơi và dung dịch chứa nước tạo ra được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,293 g, 97%) dưới dạng chất rắn không màu là hỗn hợp của cả hai chất đồng phân không đối quang tỷ lệ 2:1. MS: 305,0 và 307,1 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-36

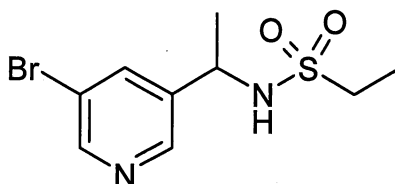
6-(6-(2,6-Diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)pyrazin-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-on 2,2,2-trifloaxetat



Bổ sung TFA (0,605 g, 5,3 mmol) vào dung dịch của tert-butyl este của axit 6-[6-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyrazin-2-yl]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptan-2-carboxylic (ví dụ 28, 0,231 g, 0,53 mmol) trong DCM (3 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được bốc hơi vài lần bằng toluen và sau đó phần cặn được tinh chế bằng HPLC đảo pha trên cột Gemini-NX, rửa giải bằng gradien MeOH-H₂O 20 đến 98% (TEA 0,05%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,203 g, 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng (muối TFA). MS: 336,3 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-37

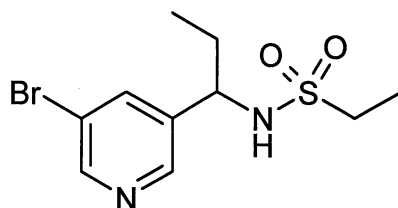
(rac)-*N*-(1-(5-bromopyridin-3-yl)etyl)etansulfonamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-11, cho 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etanon phản ứng với etansulfonamit với sự có mặt của titan *tetra*-isopropoxit và sau đó là NaBH₄ để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 293,1 và 295,3 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-38

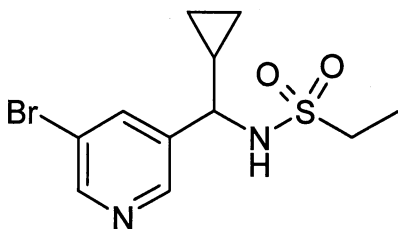
(rac)-N-(1-(5-bromopyridin-3-yl)propyl)etansulfonamit



Bình được nạp 5-bromonicotinaldehyt (0,5 g, 2,69 mmol), etansulfonamit (0,367 g, 3,36 mmol) và toluen (25 mL), sau đó bổ sung từng giọt titan *tetra*-isopropoxit (1,53 g, 5,38 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C qua đêm và sau đó được cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong THF (25 mL) và làm lạnh xuống -40°C. Bổ sung từng giọt dung dịch etylmagie bromua trong ete 3M (2,24 mL, 6,72 mmol) ở nhiệt độ này và hỗn hợp tạo ra được làm ấm từ từ đến nhiệt độ -20°C và khuấy trong 2,5 giờ. Rót hỗn hợp này vào dung dịch NH₄Cl bão hòa (15 mL), huyền phù tạo ra được lọc và phần dịch lọc được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,5 g, 56%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 307,1 và 308,9.

Hợp chất trung gian A-39

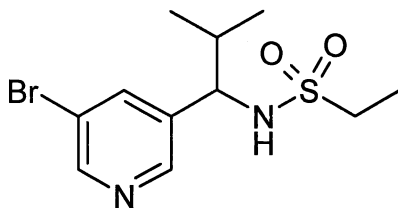
(rac)-N-((5-bromopyridin-3-yl)(xyclopropyl)metyl)etansulfonamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-38, cho 5-bromonicotinaldehyt phản ứng với etansulfonamit với sự có mặt của titan *tetra*-isopropoxit và sau đó là xyclopropylmagie bromua (0,5 M trong THF) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 319,0 và 320,9 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-40

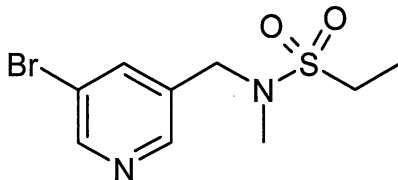
(rac)-*N*-(1-(5-bromopyridin-3-yl)-2-metylpropyl)etansulfonamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-38, cho 5-bromonicotinaldehyt phản ứng với etansulfonamit với sự có mặt của titan *tetra*-isopropoxit và sau đó là phản ứng với isopropylmagie clorua (2 M trong THF) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu đỏ. MS: 321,0 và 323,0 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-41

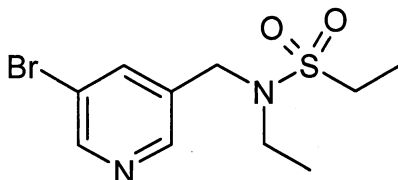
N-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-*N*-metyletansulfonamit



Bổ sung NaH 60% trong dầu khoáng (0,039 g, 0,98 mmol) vào dung dịch của (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11, 0,21 g, 0,752 mmol) trong DMF (6 mL) đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C bằng bể đá và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Sau đó, bổ sung MeI (0,136 g, 0,96 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút nữa trước khi được dừng bằng amoniac chứa nước (2 mL). Hỗn hợp này được pha loãng thêm bằng nước muối và sau đó được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,209 g, 85%) dưới dạng dầu màu vàng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: 293,1 và 295,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-42

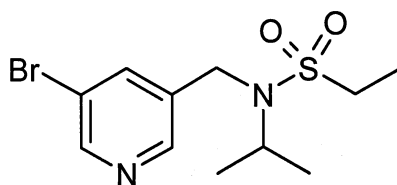
N-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-*N*-etyletansulfonamit



Bổ sung NaH 60% trong dầu khoáng (0,011 g, 0,274 mmol) vào dung dịch của (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11, 0,051 g, 0,182 mmol) trong DMF (3 mL) đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C bằng bể đá và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, bổ sung iodoetan (0,045 g, 0,292 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ trước khi được dừng bằng nước (5 mL). Dung dịch chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,051 g, 82%) dưới dạng dầu màu cam, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: 307,1 và 309,2 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-43

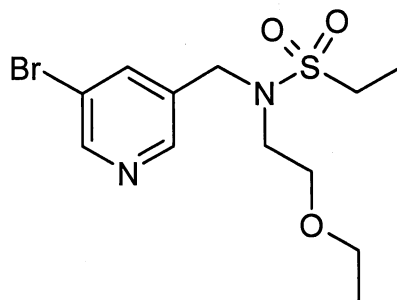
N-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-*N*-isopropyletansulfonamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-42, cho (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11) phản ứng với 2-iodopropan với sự có mặt của NaH (60% trong dầu khoáng) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột Gemini-NX. MS: 323,1 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-44

N-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-*N*-2-etoxy-etyletansulfonamit

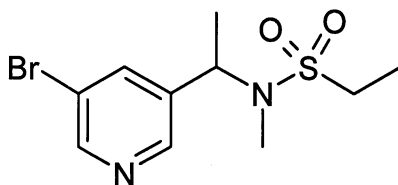


Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-42, cho (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11) phản

ứng với 2-bromoethyl ethyl ete với sự có mặt của NaH (60% trong dầu khoáng) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột Gemini-NX. MS: 351,0 và 353,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-45

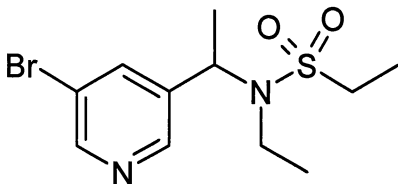
(rac)-*N*-(1-(5-bromopyridin-3-yl)ethyl)-*N*-metyletansulfonamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-41, cho *N*-(1-(5-bromopyridin-3-yl)ethyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-37) phản ứng với MeI với sự có mặt của NaH (60% trong dầu khoáng) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 307,1 và 309,2 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-46

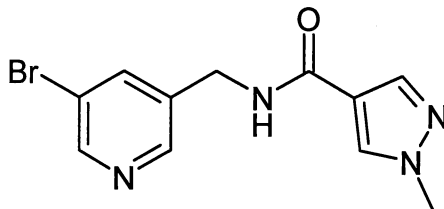
(rac)-*N*-(1-(5-bromopyridin-3-yl)ethyl)-*N*-etyletansulfonamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-42, cho *N*-(1-(5-bromopyridin-3-yl)ethyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-37) phản ứng với iodoetan với sự có mặt của NaH (60% trong dầu khoáng) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 321,0 và 323,1 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-47

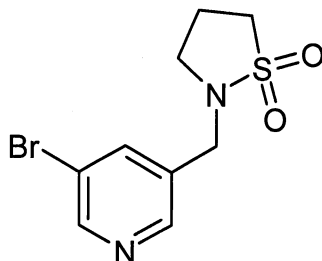
(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 75, kết hợp (5-bromopyridin-3-yl)metanamin với 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 297,1 và 295,0 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-48

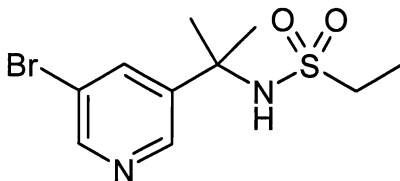
2-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-isothiazolidin 1,1-dioxit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-12 [B], cho isothiazolidin 1,1-dioxit phản ứng với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (hợp chất trung gian A-12 [A]) với sự có mặt của NaH để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 292,8 và 290,9 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-49

N-(2-(5-bromopyridin-3-yl)propan-2-yl)etansulfonamit

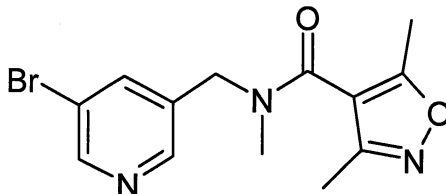


Bình được nạp 1-(5-bromopyridin-3-yl)etanon (0,5 g, 2,5 mmol), etansulfonamit (0,341 g, 3,12 mmol) và toluen (25 mL), sau đó bổ sung từng giọt titan *tetra*-isopropoxit (1,42 g, 5 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C qua đêm và sau đó được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian imin (0,73 g) là dầu màu nâu nhạt. Một phần của hỗn hợp này, hợp chất trung gian imin (0,4 g) được hòa tan trong THF (10 mL) và hỗn hợp này được làm lạnh xuống -78°C. Bổ sung từng giọt dung dịch metylmagie bromua 3 M trong ete (1,14 mL, 3,43 mmol) ở nhiệt độ này và khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ -70°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được để ấm đến 0°C trước khi được ngừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (10 mL). Huyền phù tạo ra được lọc và phần dịch lọc được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô.

Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,1 g, 17%) dưới dạng dầu màu vàng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: 307,1 và 309,1 (M+H⁺).

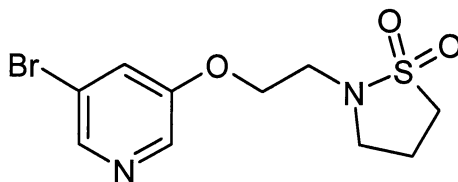
Hợp chất trung gian A-50

N-((5-bromopyridin-3-yl)methyl)-*N*,3,5-trimethylisoxazol-4-carboxamit

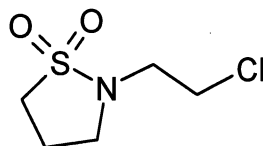


Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-41, cho (5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-metyl-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic (được điều chế như được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-47) phản ứng với MeI với sự có mặt của NaH (60% trong dầu khoáng) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 326,3 và 324,2 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian A-51

3-bromo-5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isothiazolidin-2-yl)-etoxy]-pyridin

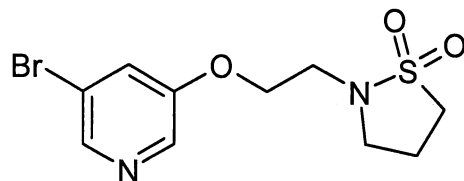
[A] 2-(2-clo-etyl)-isothiazolidin-1,1-dioxit



Bổ sung SOCl_2 (0,151 g, 1,27 mmol) vào dung dịch của 2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isothiazolidin-2-yl)-etanol (0,14 g, 0,847 mmol) trong DCM (4 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này đã được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM, được rót vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa (10 mL) và chiết lớp chứa nước bằng DCM (2 x 20 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề

mục (0,046 g, 30%) dưới dạng dầu màu da cam chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: 184,1 ($M+H^+$).

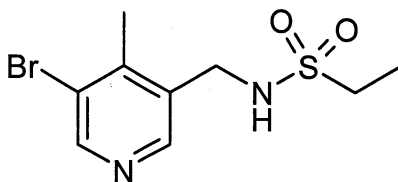
[B] 3-bromo-5-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isothiazolidin-2-yl)-etoxy]-pyridin



Bổ sung K_2CO_3 (0,064 g, 0,46 mmol), tiếp theo là bổ sung KI (0,008 g, 0,046 mmol) vào dung dịch của 2-(2-clo-etyl)-isothiazolidin-1,1-dioxit (0,046 g, 0,253 mmol) và 5-bromopyridin-3-ol (0,04 g, 0,230 mmol) trong DMF (1 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến $60^\circ C$ và được khuấy qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL) và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (2 x 10 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,015 g, 20%) dưới dạng dầu màu vàng chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: 321,3 và 323,2 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-52

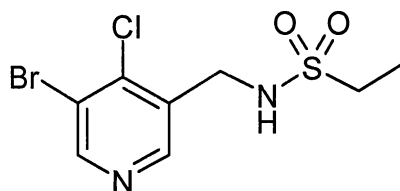
N-((5-bromo-4-methylpyridin-3-yl)methyl)etansulfonamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-11, đầu tiên cho 5-bromo-4-methyl-pyridin-3-carbaldehyt phản ứng với etansulfonamit, tiếp theo là bổ sung khử imin tạo thành như vậy bằng $NaBH_4$ trong MeOH để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 293,1 và 295,3 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-53

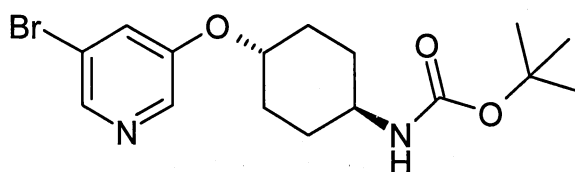
N-((5-bromo-4-clopyridin-3-yl)methyl)etansulfonamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-11, đầu tiên cho 5-bromo-4-clo-pyridin-3-carbaldehyt phản ứng với etansulfonamit, tiếp theo là bổ sung khử imin tạo thành như vậy bằng NaBH_4 trong MeOH để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. MS: 313,2 và 315,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-54

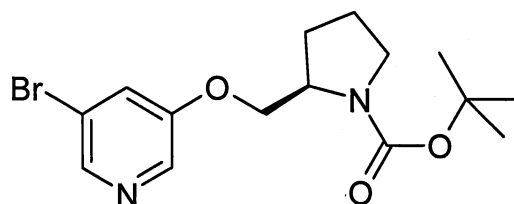
tert-Butyl (*trans*)-4-(5-bromopyridin-3-yloxy)xyclohexylcarbammat



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-7, cho 5-bromopyridin-3-ol phản ứng với *tert*-butyl este của axit (*cis*)-(4-hydroxy-xyclohexyl)-carbamic với sự có mặt của *di*-(4-clobenzyl)azodicarboxylat và triphenylphosphin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 371,3 và 373,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-55

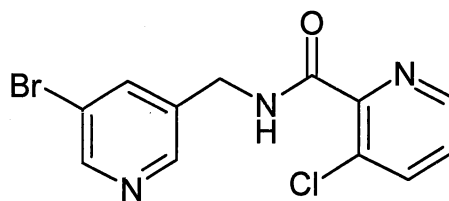
tert-butyl este của axit (R)-2-((5-bromopyridin-3-yloxy)metyl)pyrolidin-1-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-7, cho 5-bromopyridin-3-ol phản ứng với *tert*-butyl este của axit (R)-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylic với sự có mặt của *di*-(4-clobenzyl)azodicarboxylat và triphenylphosphin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu da cam. MS: 357,3 và 359,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-56

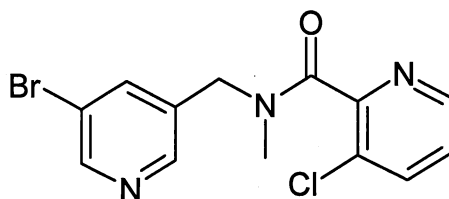
N-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-3-clopicolinamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 75, kết hợp (5-bromopyridin-3-yl)metanamin với axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 326,2 và 328,2 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-57

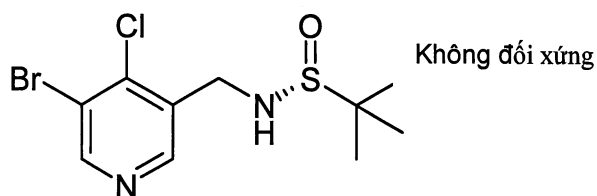
N-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-3-clo-*N*-metylpicolinamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-41, cho *N*-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-3-clopicolinamit (hợp chất trung gian A-56) phản ứng với MeI với sự có mặt của NaH (60% trong dầu khoáng) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu sẫm. MS: 340,2 và 342,2 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-58

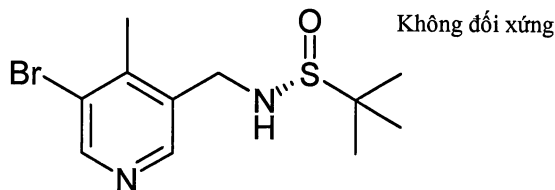
(*R*)-*N*-((5-bromo-4-clopyridin-3-yl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



1-(5-bromo-4-clo-pyridin-3-yl)-met-(*E*)-ylidenamit của axit (*R*)-2-metyl-propan-2-sulfinic, được điều chế từ (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit và 5-bromo-4-clo-pyridin-3-carbaldehyt theo quy trình tương tự được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-35 [A], đã được khử bằng NaBH_4 trong MeOH tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-35 [B] để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 325,2 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian A-59

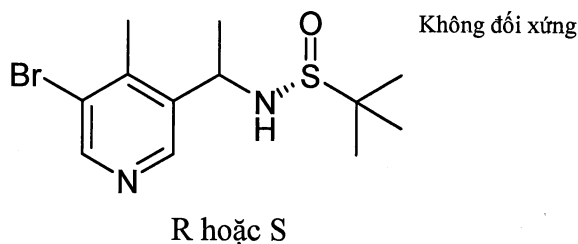
(5-bromo-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic



1-(5-bromo-4-metyl-pyridin-3-yl)-met-(E)-ylidenamit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic, được điều chế từ (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit và 5-bromo-4-metyl-pyridin-3-carbaldehyt theo quy trình tương tự được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-35 [A], đã được khử bằng NaBH_4 trong MeOH tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-35 [B] để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 305,3 và 307,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-60

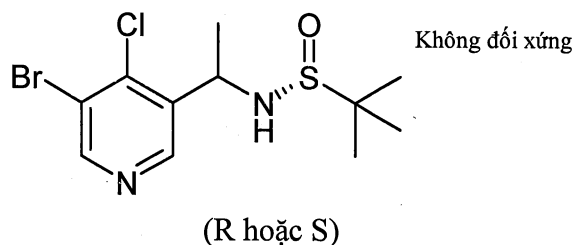
[(R hoặc S)-1-(5-bromo-4-metyl-pyridin-3-yl)-etyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic



1-(5-bromo-4-metyl-pyridin-3-yl)-met-(E)-ylidenamit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic, được điều chế từ (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit và 5-bromo-4-metyl-pyridin-3-carbaldehyt theo quy trình tương tự được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-35 [A], đã được phản ứng với metylmagie bromua tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-49 từ hợp chất trung gian imin tương ứng để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt. MS: 319,2 và 321,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian A-61

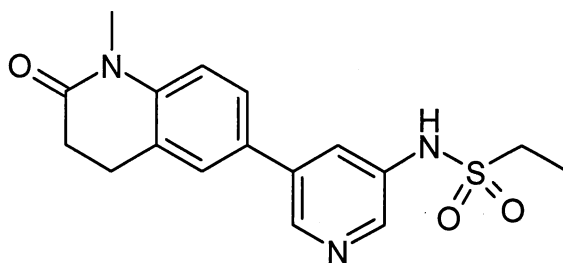
[(R hoặc S)-1-(5-bromo-4-clo-pyridin-3-yl)-etyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic



1-(5-bromo-4-clo-pyridin-3-yl)-met-(E)-ylidenamit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfonic, đã được điều chế từ (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit và 5-bromo-4-clo-pyridin-3-carbaldehyt theo quy trình tương tự được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-35 [A], được phản ứng với metylmagie bromua tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-49 từ hợp chất trung gian imin tương ứng để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu cam. MS: 341,2 (M+H⁺).

Ví dụ 1

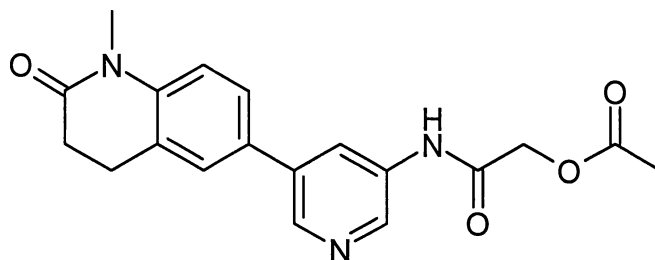
[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit etansulfonic



Bổ sung trietylamin (0,024 g, 0,237 mmol), tiếp theo là bổ sung etansulfonyl clorua (0,01 g, 0,079 mmol) vào dung dịch của 6-(5-amino-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-2, 0,02 g, 0,079 mmol) trong DCM (0,5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM, được rót vào nước (5 mL) và chiết lớp chứa nước bằng DCM (2 x 20 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 10% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,007 g, 23%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: 346,0 (M+H⁺).

Ví dụ 2

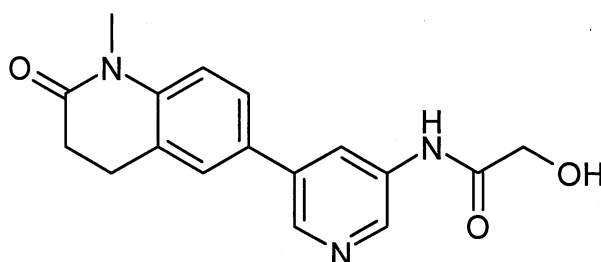
[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylcarbamoyl]-metyl este của axit axetic



Bổ sung TEA (0,039 g, 0,388 mmol), tiếp theo là bổ sung 2-clo-2-oxoethyl axetat (0,017 g, 0,124 mmol) trong DCM (1 mL) vào dung dịch của 6-(5-amino-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (hợp chất trung gian A-2, 0,045 g, 0,155 mmol) trong DCM (1,5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM, được rót vào NaHCO₃ chứa nước (10 mL) và chiết lớp chứa nước bằng DCM (2 x 25 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,025 g, 46%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS: 354,2 (M+H⁺).

Ví dụ 3

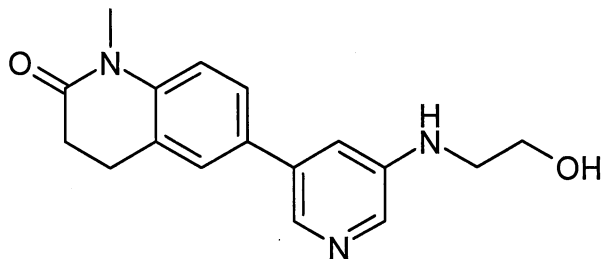
2-Hydroxy-*N*-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit



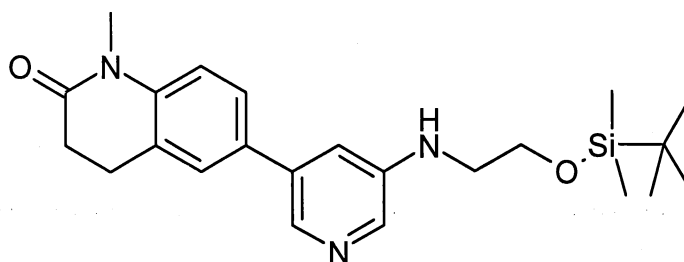
Bổ sung dung dịch chứa nước Na₂CO₃ 1M (0,354 mL) vào dung dịch của [5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylcarbamoyl]-metyl este của axit axetic (ví dụ 2, 0,025 g, 0,071 mmol) trong MeOH (1 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô, phần cặn được hòa tan trong EtOAc (20 mL) và được rửa bằng NaHCO₃ chứa nước (5 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,02 g, 91%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS: 312,1 (M+H⁺).

Ví dụ 4

6-[5-(2-Hydroxy-ethylamino)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

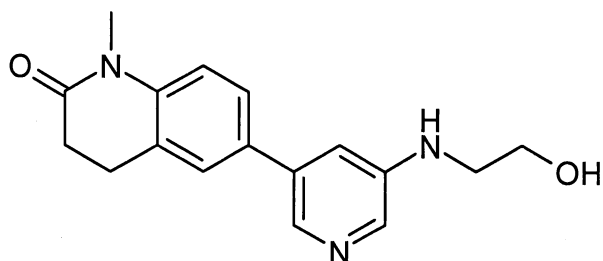


[A] 6-{5-[2-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-ethylamino]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Bổ sung AcOH (0,154 g, 2,57 mmol), tiếp theo là bổ sung 2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)axetaldehyt (0,039 g, 0,225 mmol) vào dung dịch của 6-(5-amino-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (hợp chất trung gian A-2, 0,062 g, 0,214 mmol) trong MeOH (1,5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung NaBH₃CN (0,027 g, 0,428 mmol) trong THF (0,6 mL) vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, được rót vào NaHCO₃ chứa nước (10 mL) và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (2 x 25 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,06 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 412,3 (M+H⁺).

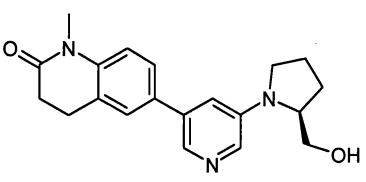
[B] 6-[5-(2-Hydroxy-ethylamino)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

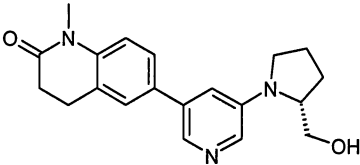
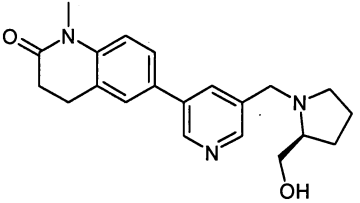
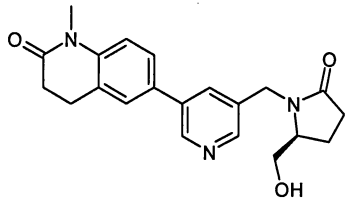


Bổ sung HCl 4M trong dioxan (0,255 ml, 1,02 mmol) vào dung dịch của 6-{5-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (0,06 g, 0,146 mmol) trong MeOH (2,5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp này trong chân không, phần cặn được hòa tan trong EtOAc (20 mL) và được rửa bằng NaHCO₃ chứa nước (5 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH(NH₄OH 1%)-DCM 0 đến 2% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,01 g, 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 298,3 (M+H⁺).

Các hợp chất sau đây được liệt kê trong Bảng 1 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 4 [B] bằng cách sử dụng các nguyên ban đầu thích hợp

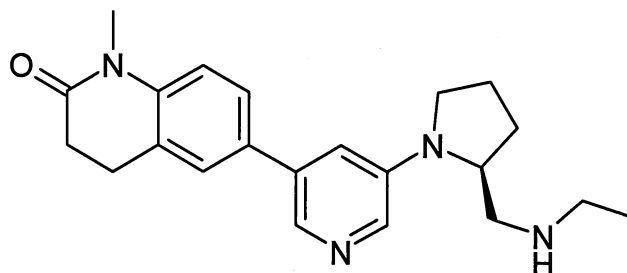
Bảng 1

Ví dụ	Tên hóa học và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
5	6-[5-((S)-2-Hydroxymethyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on 	6-{5-[(S)-2-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxymetyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-3)	Chất rắn màu vàng nhạt	338,2

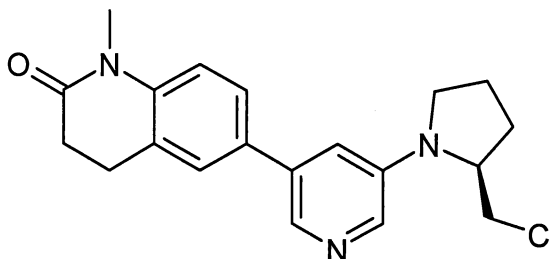
Ví dụ	Tên hóa học và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
6	6-[5-((R)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	6-{5-[(R)-2-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-4)	Chất rắn màu vàng nhạt	338,2
7	6-[5-((S)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	6-{5-[(S)-2-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-3-yl}-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-16)	Chất rắn dạng sáp màu trắng nhạt	352,3
8	6-[5-((S)-2-Hydroxymethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	6-{5-[(S)-2-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-3-yl}-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-18)	Bột màu trắng	366,2

Ví dụ 9

6-[5-((S)-2-ethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

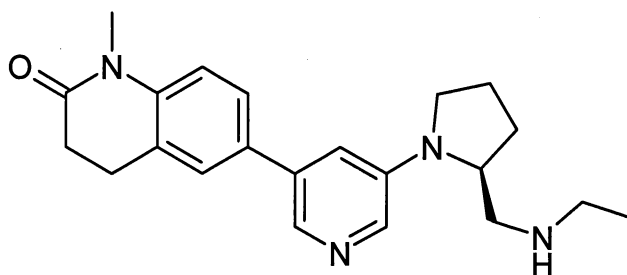


[A] 6-[5-((S)-2-clometyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-5 [B], cho 6-[5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 5) phản ứng với thionyl clorua để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu da cam. MS: 356,1 (M+H⁺).

[B] 6-[5-((S)-2-ethylaminometyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

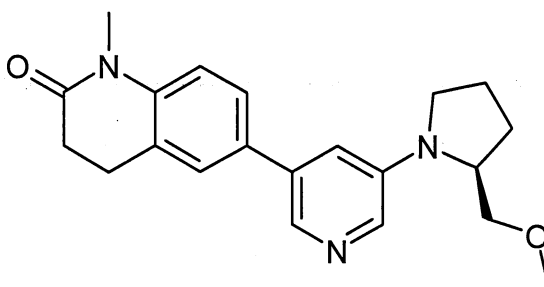


Trong ống được gắn kín, cho dung dịch của 6-[5-((S)-2-clometyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (0,066 g, 0,185 mmol) trong CH₃CN (2,5 mL) trộn với K₂CO₃ (0,064 g, 0,464 mmol), TEA (0,188 g, 1,85 mmol), natri iodua (0,028 g, 0,185 mmol) và etanamin hydroclorua (0,151 g, 1,85 mmol). Sau

đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, được rót vào NaHCO₃ chứa nước (10 mL) và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH(NH₄OH 1%)-DCM 0 đến 15% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,02 g, 30%) dưới dạng gồm màu cam. MS: 365,2 (M+H⁺).

Ví dụ 10

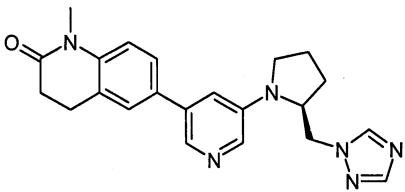
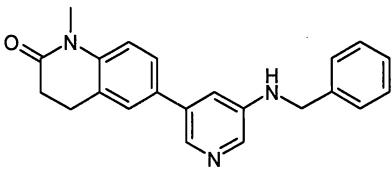
6-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

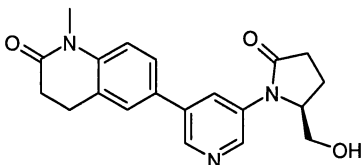
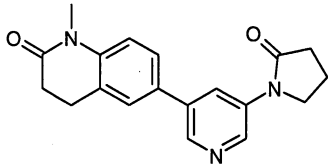


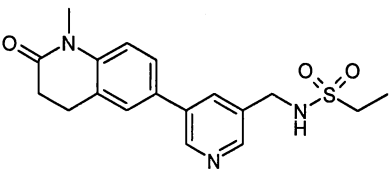
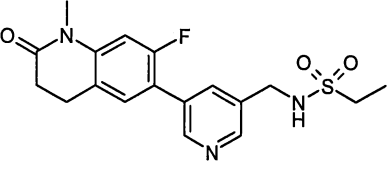
Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [C], 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) được kết hợp với 3-bromo-5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin (hợp chất trung gian A-6) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 352,3 (M+H⁺).

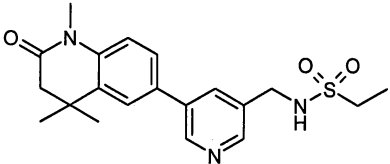
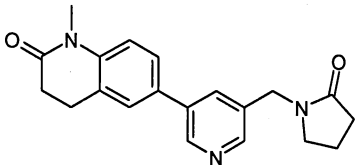
Các hợp chất sau đây được liệt kê trong Bảng 2 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [C], sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

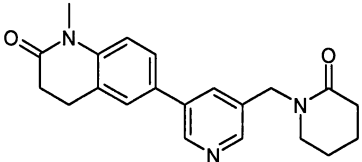
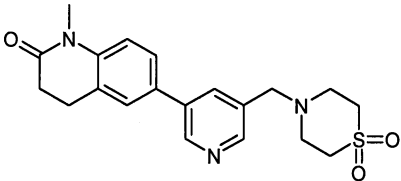
Bảng 2

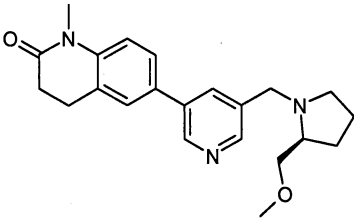
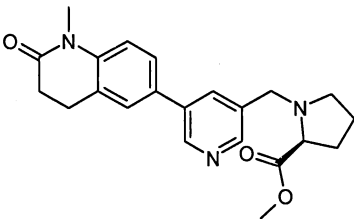
Ví dụ	Tên và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
11	1-metyl-6-[5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	3-bromo-5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin (hợp chất trung gian A-5) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Bột màu nâu nhạt	389,1
12	6-(5-Benzylamino-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	Benzyl-(5-bromopyridin-3-yl)-amin (hợp chất trung gian A-8) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn màu trắng	344,1

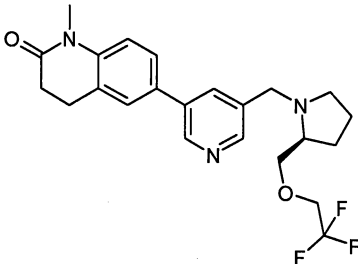
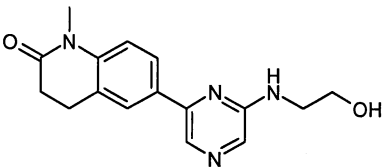
Ví dụ	Tên và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
13	6-[5-((S)-2-Hydroxymethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	(S)-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-5-hydroxymetyl-pyrrolidin-2-on (hợp chất trung gian A-9) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Bột màu vàng trắng	352,3
14	1-metyl-6-[5-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-2-on (hợp chất trung gian A-10) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn màu trắng	322,1

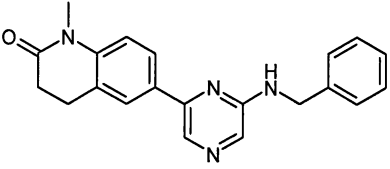
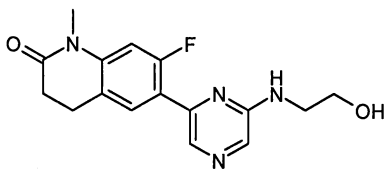
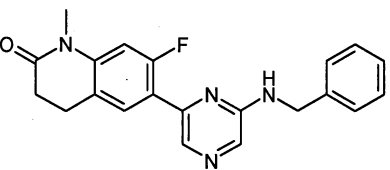
Ví dụ	Tên và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
15	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic 	(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Bột màu trắng	360,1
16	[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic 	(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11) và 7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22)	Chất rắn màu trắng	378,2

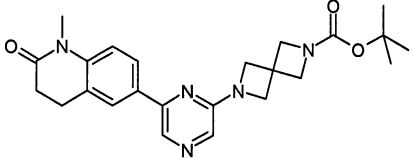
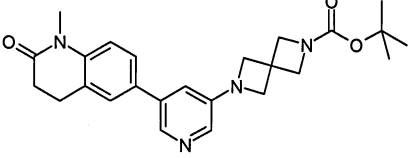
Ví dụ	Tên và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
17	[5-(1,4,4-trimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic 	(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11) và 1,4,4-trimethyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-23)	Chất rắn màu trắng nhạt	388,1
18	1-metyl-6-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	1-(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-pyrolidin-2-on (hợp chất trung gian A-12) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Bột màu nâu	336,4

Ví dụ	Tên và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
19	1-metyl-6-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on 	1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-piperidin-2-on (hợp chất trung gian A-13) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn màu trắng	350,3
20	6-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on 	4-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-thiomorpholin 1,1-dioxit (hợp chất trung gian A-14) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn màu trắng	386,2

Ví dụ	Tên và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
21	6-[5-((S)-2-metoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	3-bromo-5-((S)-2-metoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin (hợp chất trung gian A-15) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Dầu không màu	366,3
22	metyl este của axit (S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-pyrrolidin-2-carboxylic 	metyl este của axit (S)-1-(5-bromopyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (hợp chất trung gian A-17) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Dầu màu nâu	380,3

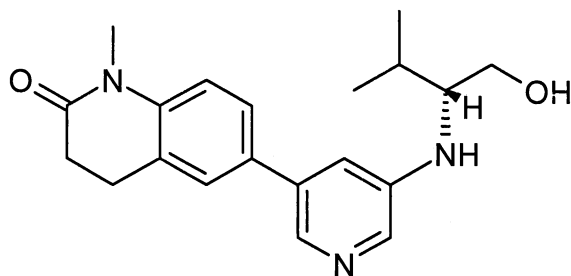
Ví dụ	Tên và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
23	1-metyl-6-{5-[(S)-2-(2,2,2-triflo-etoxy-metyl)-pyrrolidin-1-ylmetyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on 	3-bromo-5-[(S)-2-(2,2,2-triflo-etoxy-metyl)-pyrrolidin-1-ylmetyl]-pyridin (hợp chất trung gian A-19) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn dạng sáp không màu	434,4
24	6-[6-(2-Hydroxy-etyl-amino)-pyrazin-2-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on 	2-(6-clo-pyrazin-2-yl-amino)-etanol (hợp chất trung gian A-20) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn màu nâu nhạt	299,2

Ví dụ	Tên và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
25	6-(6-Benzylamino-pyrazin-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	Benzyl-(6-clo-pyrazin-2-yl)-amin (hợp chất trung gian A-21) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn màu vàng nhạt	345,1
26	7-flo-6-[6-(2-hydroxy-etylamin)-pyrazin-2-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	2-(6-clo-pyrazin-2-ylamino)-etanol (hợp chất trung gian A-20) và 7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22)	Chất rắn màu trắng	317,1
27	6-(6-Benzylamino-pyrazin-2-yl)-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	Benzyl-(6-clo-pyrazin-2-yl)-amin (hợp chất trung gian A-21) và 7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22)	Chất rắn màu vàng	362,9

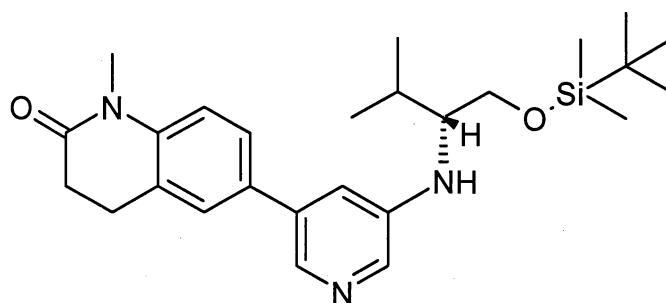
Ví dụ	Tên và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
28	tert-butyl este của axit 6-[6-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyrazin-2-yl]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptan-2-carboxylic 	tert-butyl este của axit 6-(6-clo-pyrazin-2-yl)-2,6-diaza-spiro[3.3]heptan-2-carboxylic (hợp chất trung gian 24) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn màu trắng nhạt	436,1
29	tert-butyl este của axit 6-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-2,6-diaza-spiro[3.3]heptan-2-carboxylic 	tert-butyl este của axit 6-(5-bromopyridin-3-yl)-2,6-diaza-spiro[3.3]heptan-2-carboxylic (hợp chất trung gian 25) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn dạng sáp màu nâu	435,3

Ví dụ 30

6-[5-((R)-1-Hydroxymetyl-2-metyl-propylamino)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

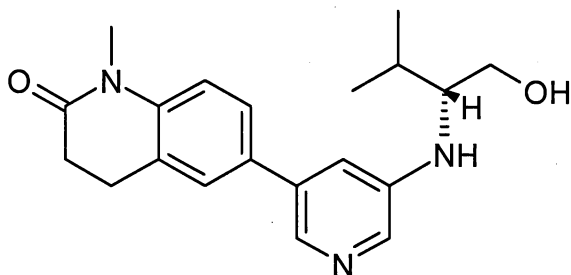


[A] 6-{5-[(R)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methyl-propylamino]-pyridin-3-yl}-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [B] và A-3 [C]: i) cho (R)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methyl-propylamin phản ứng với 3,5-dibromopyridin để tạo ra (5-bromo-pyridin-3-yl)-[(R)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methyl-propyl]-amin; ii) sau đó ngưng tụ với 1-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt. MS: 454,3 ($M+H^+$).

[B] 6-[5-((R)-1-Hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

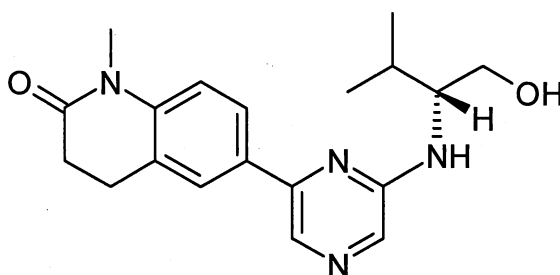


Trong bình đáy tròn dung tích 10mL, 6-{5-[(R)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methyl-propylamino]-pyridin-3-yl}-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (60 mg, 132 μ mol) được hòa tan trong THF (1,5 mL) để tạo ra dung dịch màu vàng nhạt và làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từng giọt TBAF, dung dịch 1 M

trong THF (132 μ l, 132 μ mol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ và được phân cách giữa dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa và AcOEt (3 lần). Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, EtOAc 100% tiếp theo là MeOH 1% trong EtOAc) để tạo ra hợp chất ở đề mục (22 mg, 49%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS: 340,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 31

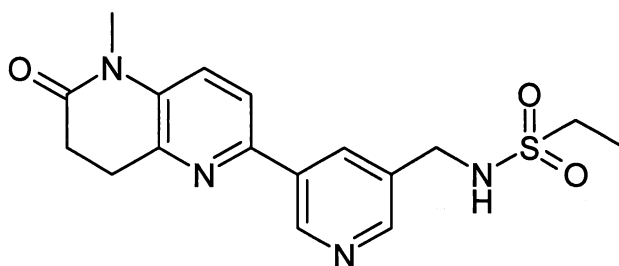
6-[6-((R)-1-Hydroxymetyl-2-metyl-propylamino)-pyrazin-2-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



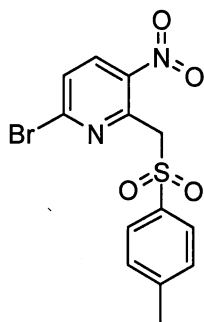
Tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-20 và A-3 [C]: i) cho (R)-2-amino-3-metyl-butan-1-ol phản ứng với 2,6-diclopyrazin để tạo ra (R)-2-(6-clo-pyrazin-2-ylamino)-3-metyl-butan-1-ol; ii) sau đó ngưng tụ với 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 341,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 32

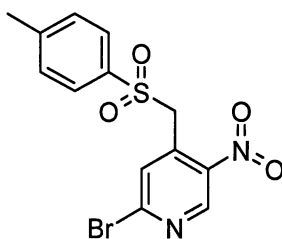
[5-(5-metyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphtyridin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic



[A] 6-bromo-3-nitro-2-(toluen-4-sulfonylmetyl)-pyridin

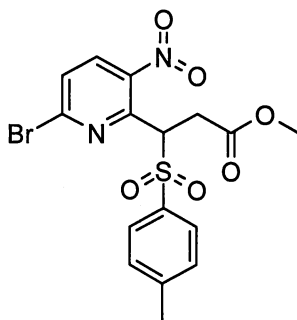


và 2-bromo-5-nitro-4-(toluen-4-sulfonylmethyl)-pyridin



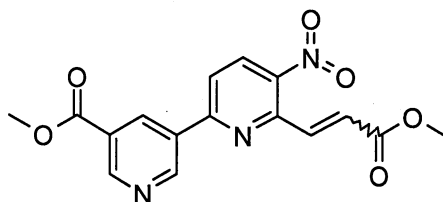
Bổ sung dung dịch t-BuOK (1,0 M trong THF, 55 mL) vào dung dịch đã được khuấy của 2-bromo-5-nitro-pyridin (3,4 g, 25,0 mmol) và 1-clometansulfonyl-4-metyl-benzen (3,4 g, 25 mmol) trong THF (100 mL) ở nhiệt độ -78°C . Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung AcOH (3,0 mL) vào dung dịch trên và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 20 phút nữa. Sau khi chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra huyền phù (50 mL), chất này sau khi lọc tạo ra 2-bromo-5-nitro-4-(toluen-4-sulfonylmethyl)-pyridin là chất rắn màu trắng nhạt (3,25 g, 35%); chất lọc được cô trong chân không tạo ra 6-bromo-3-nitro-2-(toluen-4-sulfonylmethyl)-pyridin là chất rắn màu vàng nhạt (4,2 g, 45%). MS: 371,1 & 373,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[B] Metyl este của axit 3-(6-bromo-3-nitro-pyridin-2-yl)-3-(toluen-4-sulfonyl)-propionic



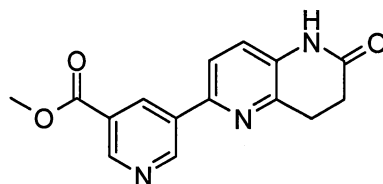
Hỗn hợp của 6-bromo-3-nitro-2-(toluen-4-sulfonylmethyl)-pyridin (3,3 g, 9,0 mmol), methyl este của axit bromo-axetic (2,1 mL, 22,5 mmol) và K_2CO_3 (8,4 g, 60,8 mmol) được tạo huyền phù trong DMF (18,0 mL) và được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ trước khi rót vào nước (50 mL). Sau khi chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không tạo ra methyl este của axit 3-(6-bromo-3-nitro-pyridin-2-yl)-3-(toluen-4-sulfonyl)-propionic (3,9 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 443,1 & 445,1 ($M+H^+$).

[C] Methyl este của axit 6-(2-metoxycarbonyl-vinyl)-5-nitro-[2,3']bipyridinyl-5'-carboxylic



Methyl este của axit 3-(6-bromo-3-nitro-pyridin-2-yl)-3-(toluen-4-sulfonyl)-propionic (1,2 g, 2,7 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (190 mg, 0,27 mmol), Na_2CO_3 (572 mg, 5,4 mmol) và pinacol este của axit 3-(metoxycarbonyl)pyridin-5-boronic (926 mg, 3,5 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4,0 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ trước khi nó được rót vào H_2O (50 mL). Sau khi chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra methyl este của axit 6-(2-metoxycarbonyl-vinyl)-5-nitro-[2,3']bipyridinyl-5'-carboxylic (926 mg, định lượng) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 344,1 ($M+H^+$).

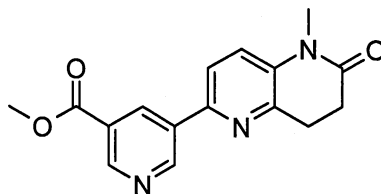
[D] Methyl este của axit 5-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphtyridin-2-yl)-nicotinic



Methyl este của axit 6-(2-metoxycarbonyl-vinyl)-5-nitro-[2,3']bipyridinyl-5'-carboxylic (926 mg, 2,7 mmol), Pd/C 10% (300 mg) và AcOH (1,3 mL) được tạo huyền phù trong metanol (300 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C dưới

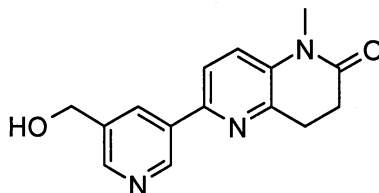
áp suất H_2 50 psi trong 13 giờ. Sau khi lọc, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô là methyl este của axit 5-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphtyridin-2-yl)-nicotinic (500 mg, 65,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 284,1 ($M+H^+$).

[E] Methyl este của axit 5-(5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphtyridin-2-yl)-nicotinic



Bổ sung NaH 60% (91 mg, 2,28 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của methyl este của axit 5-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphtyridin-2-yl)-nicotinic (430 mg, 1,52 mmol) trong THF (15,0 mL) ở nhiệt độ $0^\circ C$ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến $5^\circ C$ trong 0,5 giờ trước khi bổ sung CH_3I (0,3 mL, 4,56 mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được rót vào nước (5,0 mL). Sau khi chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không tạo ra methyl este của axit 5-(5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphtyridin-2-yl)-nicotinic (383,7 mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 298,1 ($M+H^+$).

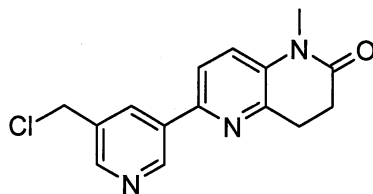
[F] 6-(5-Hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-1-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,5]naphtyridin-2-on



Bổ sung natri bo hydrua (300 mg, 8,0 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của methyl este của axit 5-(5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphtyridin-2-yl)-nicotinic (270 mg, 0,91 mmol) trong MeOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung nước (5,0 mL). Sau đó hỗn hợp này được cô trong chân không tạo ra dầu màu vàng nhạt. Sau khi chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không tạo ra 6-(5-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-1-methyl-3,4-

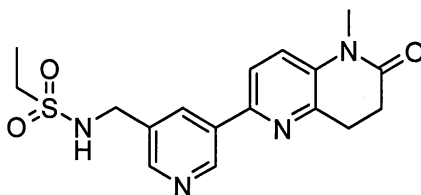
dihydro-1*H*-[1,5]naphtyridin-2-on (190 mg, 77,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 270,1 (M+H⁺).

[G] 6-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,5]naphtyridin-2-on



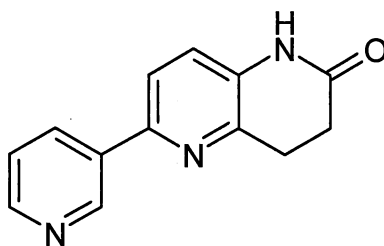
Ở nhiệt độ 0°C, 6-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,5]naphtyridin-2-on (170 mg, 0,63 mmol) trong DCM (15 mL) được xử lý bằng thionyl clorua (0,32 mL, 4,0 mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 5°C trong 2 giờ trước khi hỗn hợp này được rót vào dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa (50 mL). Sau khi chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không tạo ra 6-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,5]naphtyridin-2-on (156 mg, 86,3%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 288,1 (M+H⁺).

[H] [5-(5-metyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphtyridin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic



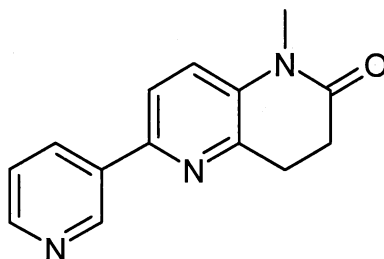
Bổ sung NaH 60% (35 mg, 0,81 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của amit của axit etansulfonic (118 mg, 1,08 mmol) trong DMF (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra trong 0,5 giờ trước khi bổ sung 6-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-[1,5]naphtyridin-2-on (156 mg, 0,54 mmol). Sau khi khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa, bổ sung nước (1,0 mL). Sau khi chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (15 mg, 7,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 361,1 (M+H⁺).

Ví dụ 33

6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1*H*-[1,5]naphtyridin-2-on

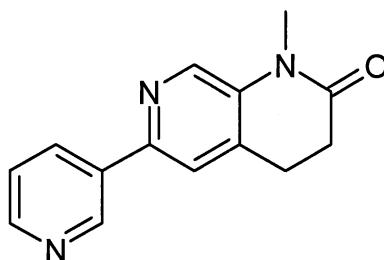
Tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 32 (công đoạn [C] đến [D]), hợp chất ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng metyl este của axit 3-(6-bromo-3-nitro-pyridin-2-yl)-3-(toluen-4-sulfonyl)-propionic và axit 3-pyridin boronic làm nguyên liệu ban đầu tương ứng. MS: 226,1(M+H⁺).

Ví dụ 34

1-metyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1*H*-[1,5]naphtyridin-2-on

Tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 32 (bước [E]), hợp chất ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1*H*-[1,5]naphtyridin-2-on (ví dụ 33) làm nguyên liệu ban đầu tương ứng. MS: 240,2 (M+H⁺).

Ví dụ 35

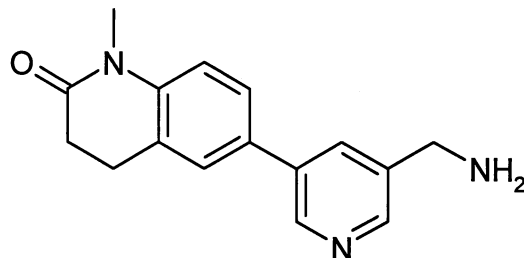
1-metyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1*H*-[1,7]naphtyridin-2-on

Tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 32 (công đoạn [B] đến [E]), hợp chất ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 2-bromo-5-

nitro-4-(toluen-4-sulfonylmetyl)-pyridin (ví dụ 32 [A]) và axit 3-pyridin boronic làm nguyên liệu ban đầu tương ứng. MS: 240,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 36

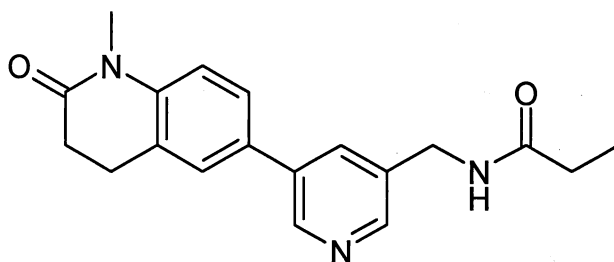
6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Bình đáy tròn được nạp 5-bromo-pyridin-3-yl-metylamin (0,5 g, 2,67 mmol), 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1, 0,845 g, 2,94 mmol) và EtOH (48 mL). Sau đó, bổ sung *tetrakis*(triphenylphosphin)paladi(0) (0,093 g, 0,080 mmol), tiếp theo là bổ sung dung dịch Na_2CO_3 chứa nước (8 mL, 0,312 g, 2,94 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 85°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô, phần cặn được hấp phụ trong EtOAc, được lọc qua Dicalite và được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Chất lọc được làm bay hơi đến khô. Sau đó, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH(NH_4OH 1%)-DCM 0 đến 20% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,7 g, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 268,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 37

N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit

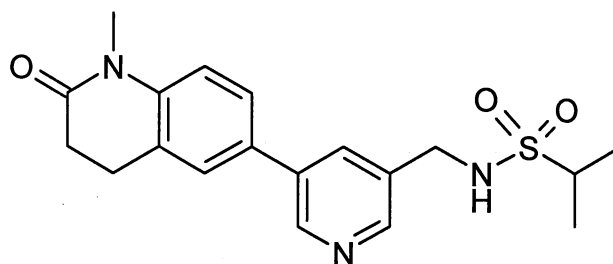


Bổ sung EDCI (0,039 g, 0,206 mmol), bazơ Hünig (0,060 g, 0,468 mmol) và axit propionic (0,021 g, 0,282 mmol) vào dung dịch của 6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (ví dụ 36, 0,05 g, 0,187 mmol) trong DMF khô (1

mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, được rót vào dung dịch NH_4Cl bão hòa (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH(NH_4OH 1%)-DCM 0 đến 10% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,029 g, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 324,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 38

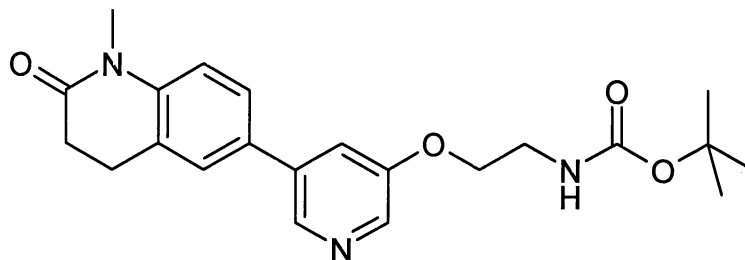
[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit propan-2-sulfonic



Bổ sung triethylamin (0,038 g, 0,374 mmol) và isopropylsulfonylchlorua (0,029 g, 0,206 mmol) vào dung dịch của 6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36, 0,05 g, 0,187 mmol) trong DCM (1 mL) đã được làm lạnh xuống 0°C . Huyền phù tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ và sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM, được rót vào H_2O (5 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 10 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien 0 đến 10% MeOH(1% NH_4OH)-DCM để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,023 g, 33%) dưới dạng bột màu trắng. MS: 374,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 39

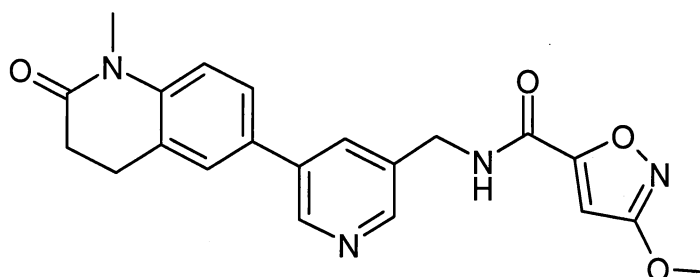
tert-butyl este của axit {2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-carbamic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [C], cho 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) kết hợp với tert-butyl este của axit [2-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-etyl]-carbamic (hợp chất trung gian A-7) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 398,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 40

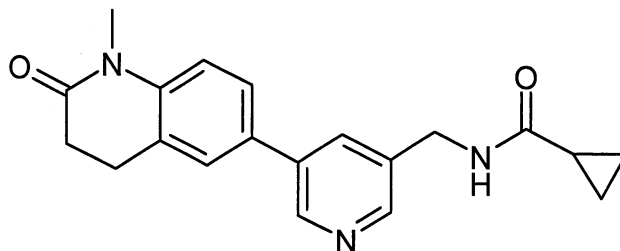
[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metoxi-isoxazol-5-carboxylic



Bổ sung EDCI (0,039 g, 0,206 mmol), hydroxybenzotriazol (0,032 g, 0,206 mmol), bazơ Hünig (0,060 g, 0,468 mmol) và axit 3-metoxi-isoxazol-5-carboxylic (0,040 g, 0,281 mmol) vào dung dịch của 6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (ví dụ 36, 0,05 g, 0,187 mmol) trong DCM khan (1 mL) và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, được rót vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien $\text{MeOH}(\text{NH}_4\text{OH } 1\%)\text{-DCM}$ 0 đến 10% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,03 g, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 393,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 41

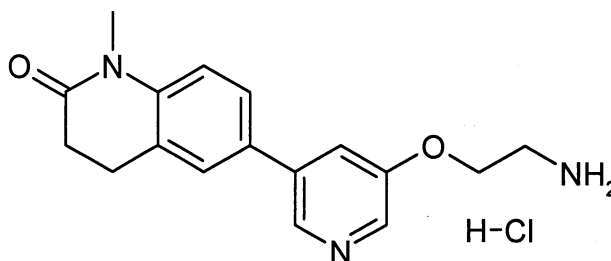
[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit xyclopropancoxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 37, cho 6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (ví dụ 36) phản ứng với axit xyclopropancoxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 336,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 42

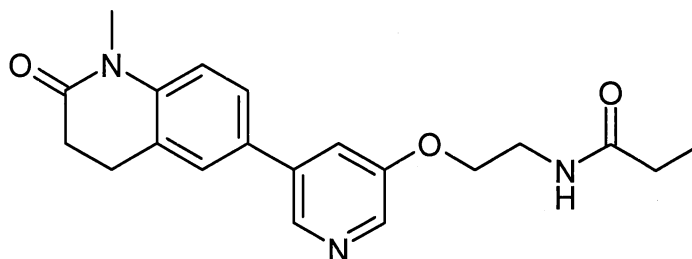
6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua



Bổ sung 4M HCl trong dioxan (0,151 mL, 0,604 mmol) vào dung dịch của tert-butyl este của axit {2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-carbamic (ví dụ 39, 0,06 g, 0,151 mmol) trong MeOH (1 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Huyền phù tạo ra được lọc và nguyên liệu rắn được nghiền mịn trong dietyl ete, lọc ra và làm khô thêm trong chân không cao để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,046 g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 298,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 43

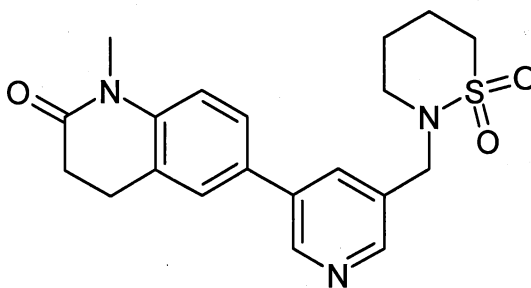
N-{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-propionamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 37, cho 6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 42) phản ứng với axit propionic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 354,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 44

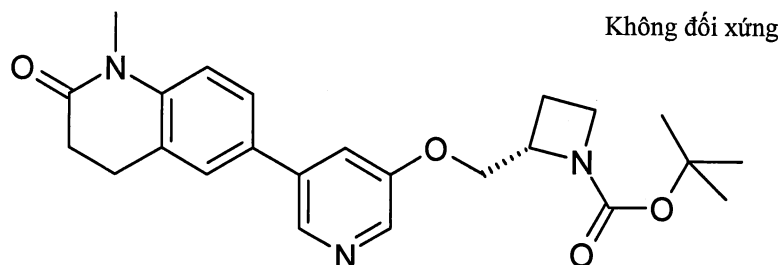
6-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-12 [B] và tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-3 [C], cho [1,2]thiazinan 1,1-dioxit phản ứng với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (hợp chất trung gian A-12 [A]) với sự có mặt của NaH để tạo ra 2-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-[1,2]thiazinan 1,1-dioxit, chất này sau đó được cho phản ứng với 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 386,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 45

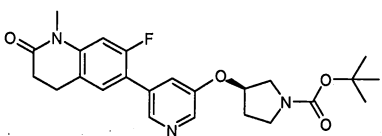
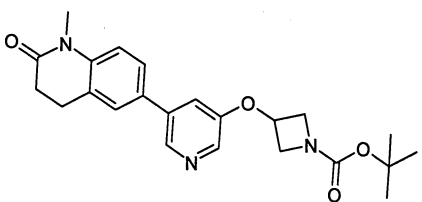
tert-butyl este của axit (S)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxymetyl]-azetidin-1-carboxylic

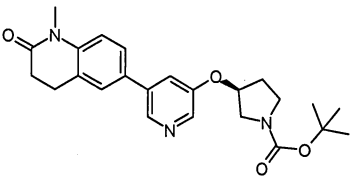
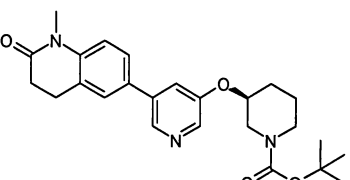


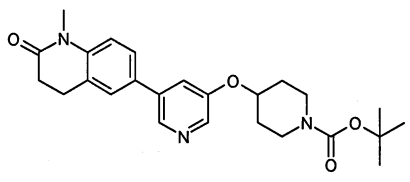
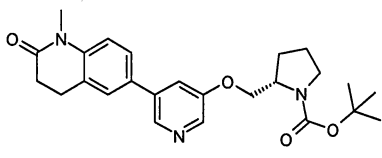
Ổng gắn kín được nạp tert-butyl este của axit (S)-2-(5-bromo-pyridin-3-yloxymetyl)-azetidin-1-carboxylic (hợp chất trung gian A-26, 0,260 g, 0,76 mmol), 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1, 0,239 g, 0,83 mmol) và DMF (3 mL). Sau đó, bổ sung *bis*(triphenylphosphin)paladi (II)clorua (0,053 g, 0,076 mmol), tiếp theo là bổ sung dung dịch Na₂CO₃ 1N chứa nước (2,27 mL, 2,27 mmol) và phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C (bể dầu được gia nhiệt trước) trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, được lọc qua Dicalite và được rửa bằng EtOAc (20 mL). Chất lọc tạo ra được rót vào NaHCO₃ chứa nước (20 mL) và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (20 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc-heptan 0 đến 100% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,277 g, 86%) dưới dạng bột màu nâu nhạt. MS: 424,1 (M+H⁺).

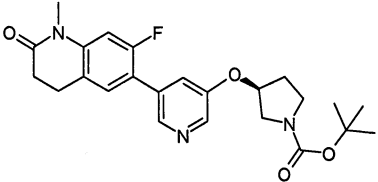
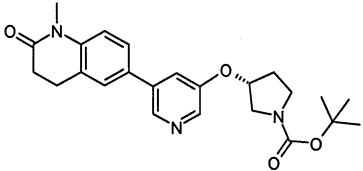
Các hợp chất sau đây được liệt kê trong Bảng 3 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

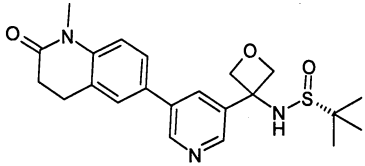
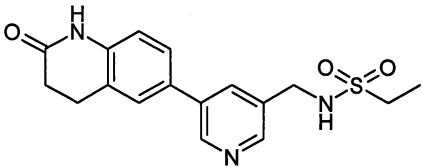
Bảng 3

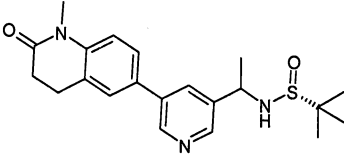
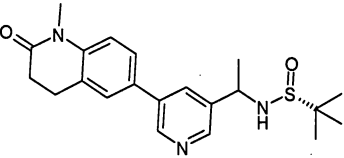
Ví dụ	Tên hóa học và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
46	tert-butyl este của axit (R)-3-[5-(7-flu-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic 	tert-butyl este của axit (R)-3-(5-bromopyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (hợp chất trung gian A-27) và 7-flu-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22)	Chất rắn không màu	442,3
47	tert-butyl este của axit 3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-azetidin-1-carboxylic 	tert-butyl este của axit 3-(5-bromopyridin-3-yloxy)-azetidin-1-carboxylic (hợp chất trung gian A-28) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn không màu	410,5

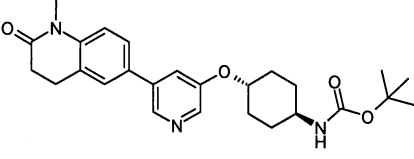
Ví dụ	Tên hóa học và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
48	tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic 	tert-butyl este của axit (S)-3-(5-bromopyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (hợp chất trung gian A-29) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn không màu	424,1
49	tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-piperidin-1-carboxylic 	tert-butyl este của axit (S)-3-(5-bromopyridin-3-yloxy)-piperidin-1-carboxylic (hợp chất trung gian A-30) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Dầu không màu	438,3

Ví dụ	Tên hóa học và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
50	tert-butyl este của axit 4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-piperidin-1-carboxylic 	tert-butyl este của axit 4-(5-bromopyridin-3-yloxy)-piperidin-1-carboxylic (hợp chất trung gian A-31) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn vô định hình không màu	438,3
51	tert-butyl este của axit (S)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxymetyl]-pyrrolidin-1-carboxylic 	tert-butyl este của axit (S)-2-((5-bromopyridin-3-yloxy)metyl)pyrrolidin-1-carboxylic (hợp chất trung gian A-32) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn không màu	438,5

Ví dụ	Tên hóa học và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
52	tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(7-flu-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic 	tert-butyl este của axit (S)-3-(5-bromopyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (hợp chất trung gian A-29) và 7-flu-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22)	Chất rắn không màu	không xác định
53	tert-butyl este của axit (R)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic 	tert-butyl este của axit (R)-3-(5-bromopyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (hợp chất trung gian A-27) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn không màu	424,2

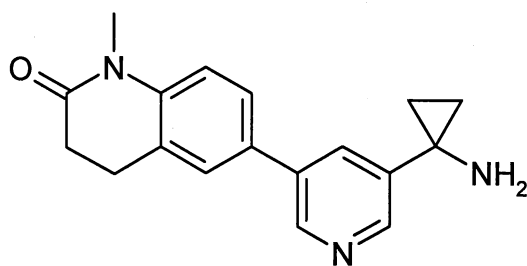
Ví dụ	Tên hóa học và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
54	{3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-oxetan-3-yl}-amit của axit (R)-2-metylpropan-2-sulfinic 	(R)-N-(3-(5-bromopyridin-3-yl)oxetan-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (hợp chất trung gian A-33) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn màu nâu dạng vô định hình	414,4
55	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic 	(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11) và 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on (hợp chất trung gian A-34)	Chất rắn vô định hình không màu	346,1

Ví dụ	Tên hóa học và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
56	{(S hoặc R)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic  R hoặc S	[(S và R)-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (hợp chất trung gian A-35) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1), tiếp theo là tách HPLC.	Chất rắn vô định hình không màu	386,1
57	{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic  R hoặc S	[(S và R)-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (hợp chất trung gian A-35) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1), tiếp theo là tách HPLC.	Chất rắn vô định hình không màu	386,1

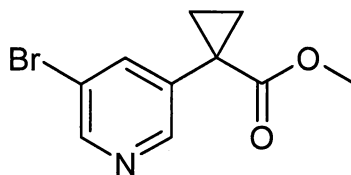
Ví dụ	Tên hóa học và công thức cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
58	tert-butyl este của axit {(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-carbamic 	tert-Butyl (trans)-4-(5-bromopyridin-3-yloxy)xyclohexylcarbamate (hợp chất trung gian A-54) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1).	Chất rắn màu trắng nhạt	452,5

Ví dụ 59

6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on



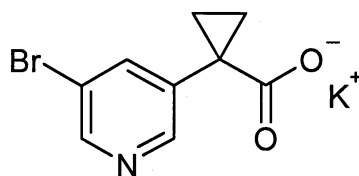
[A] Metyl 1-(5-bromopyridin-3-yl)xyclopropancarboxylat



Bổ sung NaH 60% trong dầu khoáng (0,918 g, 38,3 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(5-bromopyridin-3-yl)axetat (4 g, 17,4 mmol) trong DMF (80 mL), đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C bằng bể đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong

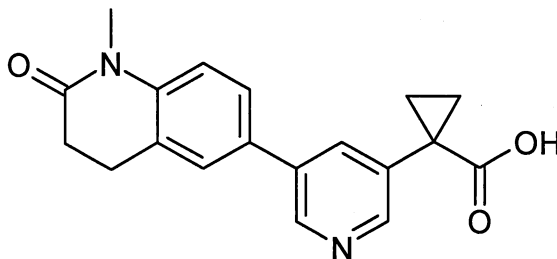
15 phút. Sau đó, bổ sung dung dịch của 1,2-dibromoetan (3,27 g, 17,4 mmol) trong DMF (16 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung liên tiếp hai phần khác của NaH 60% trong dầu khoáng (2 x 0,2 g), cho đến khi chuyển hóa hoàn thành. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được rót vào H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 125 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,764 g, 99%) dưới dạng dầu màu nâu, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: 256,0 và 258,0 (M+H⁺).

[B] Kali 1-(5-bromopyridin-3-yl)xyclopropanecarboxylat



Bổ sung kali trimetylsilanolat 90% (2,65 g, 18,6 mmol) vào dung dịch của methyl 1-(5-bromopyridin-3-yl)xyclopropanecarboxylat (4,764 g, 18,6 mmol) trong THF (190 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, lọc hỗn hợp này và được rửa bằng THF để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,668 g) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Nước cái được cô đặc xuống còn khoảng 50 mL THF. Bổ sung phần khác nữa của kali trimetylsilanolat 90% (0,43 g) và tiếp tục khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, lọc hỗn hợp này và rửa một lần nữa bằng THF để tạo ra mẻ thứ hai của sản phẩm mong muốn (0,953 g), mẻ thứ hai này được kết hợp với mẻ thứ nhất để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,621 g, 59,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS: 242,0 và 244,1 (M+H⁺).

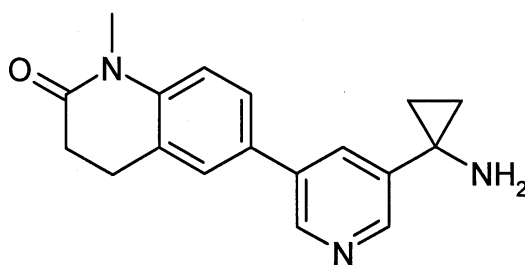
[C] Axit 1-(5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)pyridin-3-yl)xyclopropan-carboxylic



Bình được nạp kali 1-(5-bromopyridin-3-yl)xyclopropanecarboxylat (0,5 g, 1,52

mmol), 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1, 0,479 g, 1,67 mmol) và DMF (7 mL). Sau đó, bổ sung *bis*(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (0,106 g, 0,152 mmol), tiếp theo là bổ sung dung dịch Na_2CO_3 1N chứa nước (3,64 mL, 2,4 mmol) và phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C (bể dầu được gia nhiệt trước) trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 15% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,551 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: 323,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

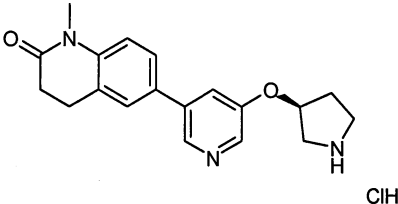
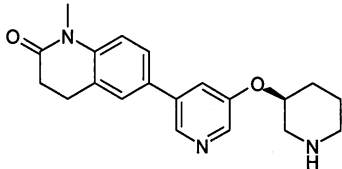
[D] 6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

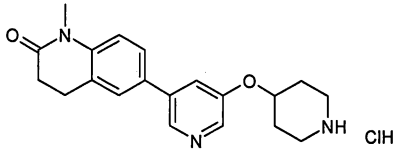
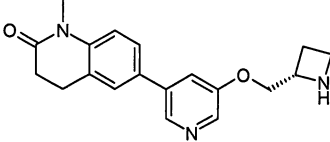


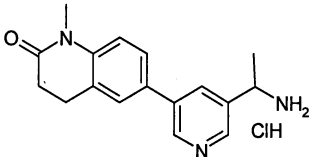
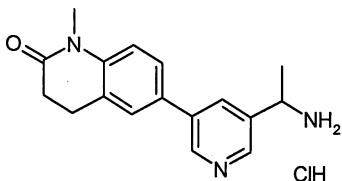
Bổ sung TEA (0,185 g, 1,83 mmol) và diphenylphosphoryl azit (0,419 g, 1,52 mmol) vào dung dịch của axit 1-(5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)pyridin-3-yl)xyclopropanocarboxylic (0,551 g, 1,52 mmol) trong toluen (20 mL) và sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh xuống 0°C , bổ sung dung dịch natri trimetylsilanoat 1M trong THF (3,04 mL, 3,04 mmol) và hỗn hợp này được khuấy trogn 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi ngừng bằng HCl 0,1M chứa nước (40 mL), dung dịch chứa nước này được rửa bằng ete (2 lần), sau đó được bazơ hóa bằng NaOH 1M chứa nước và sau đó được chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,333 g, 71%) dưới dạng bột màu vàng. MS: 294,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

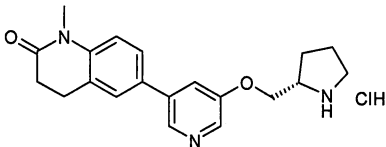
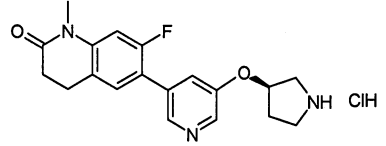
Các hợp chất sau đây được liệt kê trong Bảng 4 được điều chế bằng cách xử lý nguyên liệu bắt đầu thích hợp bằng HCl trong metanol tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 42 (phân lập của các hợp chất dưới dạng muối HCl bằng cách bay hơi trực tiếp hoặc bằng cách chiết bazơ, tiếp theo là sắc ký silicagel hoặc sắc ký pha đảo):

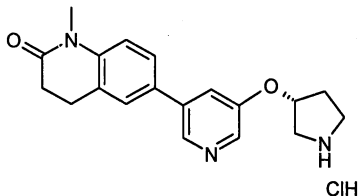
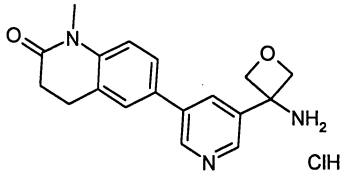
Bảng 4

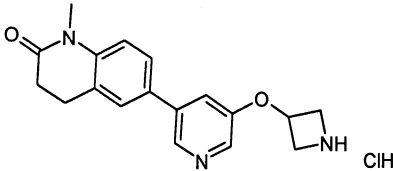
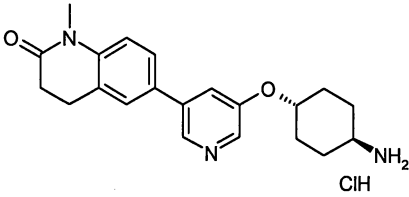
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
60	1-metyl-6-[5-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua 	tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic (ví dụ 48)	Chất rắn màu vàng	324,3
61	1-metyl-6-[5-((S)-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-piperidin-1-carboxylic (ví dụ 49)	Chất rắn vô định hình không màu	338,3

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
62	1-metyl-6-[5-(piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on hydroclorua 	tert-butyl este của axit 4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-piperidin-1-carboxylic (ví dụ 50)	Chất rắn màu vàng nhạt	338,4
63	6-[5-((S)-1-Azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on 	tert-butyl este của axit (S)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxymetyl]-azetidin-1-carboxylic (ví dụ 45)	Dầu màu vàng nhạt	324,2

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
64	6-[5-((S hoặc R)-1-amino-ethyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on hydroclorua  S hoặc R	{(S hoặc R)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (ví dụ 56)	Chất rắn không màu	282,1
65	6-[5-((R hoặc S)-1-amino-ethyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on hydroclorua  R hoặc S	{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (ví dụ 57)	Chất rắn không màu	282,1

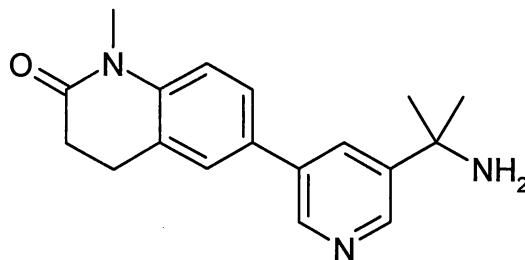
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
66	1-metyl-6-[5-((S)-1-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua 	tert-butyl este của axit (S)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxymetyl]-pyrolidin-1-carboxylic (ví dụ 51)	Chất rắn màu vàng	338,2
67	7-flo-1-metyl-6-[5-((R)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua 	tert-butyl este của axit (R)-3-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic (ví dụ 46)	Chất rắn màu vàng nhạt	342,3

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
68	1-metyl-6-[5-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on hydroclorua 	tert-butyl este của axit (R)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic (ví dụ 53)	Chất rắn màu vàng	324,5
69	6-[5-(3-amino-oxetan-3-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on hydroclorua 	{3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-oxetan-3-yl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (ví dụ 54)	Chất rắn màu vàng nhạt	310,2

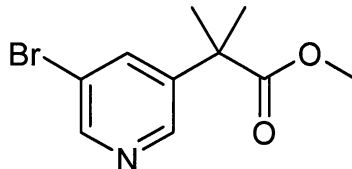
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
70	6-[5-(azetidin -3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on hydroclorua 	tert-butyl este của axit 3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-azetidin-1-carboxylic (ví dụ 47)	Chất rắn màu vàng	310,3
71	6-[5-((<i>trans</i>)-4-amino-xyclohexyloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on hydroclorua 	tert-butyl este của axit {(<i>trans</i>)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-carbamic (ví dụ 58)	Chất rắn màu vàng	352,5

Ví dụ 72

6-[5-(1-amino-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

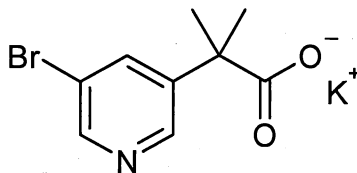


[A] Metyl 2-(5-bromopyridin-3-yl)-2-metylpropanoat



Bổ sung NaH 60% trong dầu khoáng (0,244 g, 6,09 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(5-bromopyridin-3-yl)axetat (0,7 g, 3,04 mmol) trong DMF (14 mL) đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C bằng bể đá và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút. Sau đó, bổ sung từng giọt dung dịch của MeI (0,864 g, 6,09 mmol) trong DMF (16 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung một phần khác của NaH 60% trong dầu khoáng (0,073 g) vào hỗn hợp này, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào H₂O (15 mL) và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,617 g, 75%) dưới dạng dầu màu nâu, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: 258,2 và 260,3 (M+H⁺).

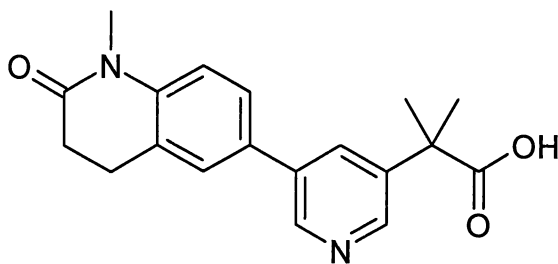
[B] Kali 2-(5-bromopyridin-3-yl)-2-metylpropanoat



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 59 [B], cho metyl 2-(5-bromopyridin-3-yl)-2-metylpropanoat (ví dụ 72 [A]) phản ứng với kali trimetylsilanolat 90% để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS: 244,3 (M+H⁺).

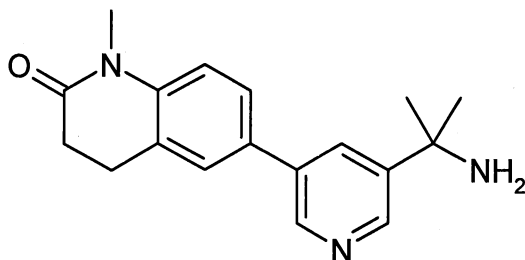
[C] Axit 2-metyl-2-(5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)pyridin-3-

yl)propanoic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 59 [C], cho kali 2-(5-bromopyridin-3-yl)-2-metylpropanoat (ví dụ 72 [B]) phản ứng với 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) với sự có mặt của *bis*(triphenylphosphin)paladi(II)clorua và Na₂CO₃ (dung dịch 1M chứa nước) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu nâu. MS: 325,4 (M+H⁺).

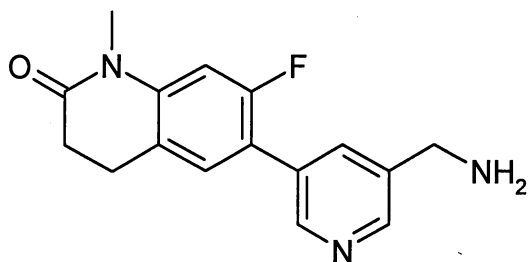
[D] 6-[5-(1-amino-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 59 [D], cho axit 2-metyl-2-(5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)pyridin-3-yl)propanoic (ví dụ 72 [C]) phản ứng với diphenylphosphoryl azit với sự có mặt của TEA và sau đó là natri trimetylsilanoat (1 M trong THF) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu nâu nhạt. MS: 296,5 (M+H⁺).

Ví dụ 73

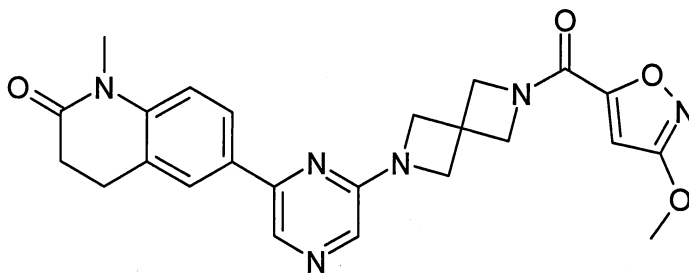
6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-7-flu-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 3-aminometyl-5-bromopyridin phản ứng với 7-fluor-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 286,7 ($M+H^+$).

Ví dụ 74

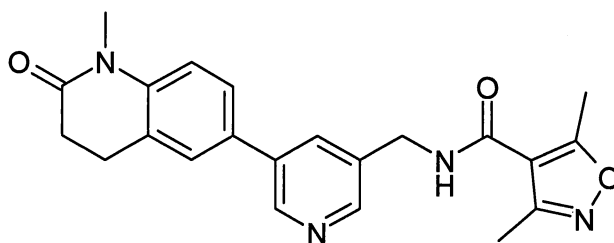
6-{6-[6-(3-metoxi-isoxazol-5-cacbonyl)-2,6-diaza-spiro[3.3]hept-2-yl]-pyrazin-2-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Bổ sung axit 3-metoxiisoxazol-5-carboxylic (0,014 g, 0,1 mmol) và TBTU (0,024 g, 0,073 mmol), tiếp theo là bổ sung bazơ Hünig (0,022 g, 0,167 mmol) vào dung dịch của 6-(6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)pyrazin-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-on 2,2,2-trifloaxetat (hợp chất trung gian A-36, 0,030 g, 0,067 mmol) trong DCM (1 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, được rót vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,007 g, 20%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 461,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 75

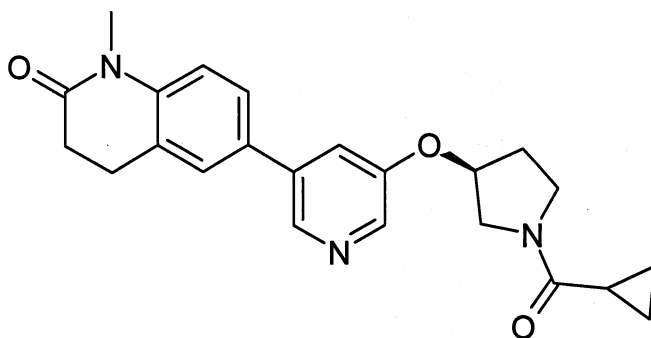
[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic



Bổ sung axit 3,5-dimethylisoxazol-4-carboxylic (0,037 g, 0,266 mmol) và TBTU (0,063 g, 0,195 mmol), tiếp theo là bổ sung bazơ Hünig (0,048 g, 0,372 mmol) vào dung dịch của 6-(5-aminomethyl-pyridin-3-yl)-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (ví dụ 36, 0,047 g, 0,177 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng HPLC pha đảo trên cột Gemini-NX, rửa giải bằng gradien MeOH-H₂O 20 đến 98% (TEA 0,05%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,041 g, 59%) dưới dạng chất rắn không màu. MS: 391,3 (M+H⁺).

Ví dụ 76

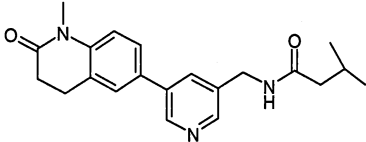
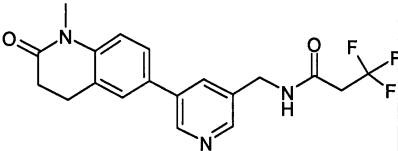
6-[5-((S)-1-xyclopropanacarbonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

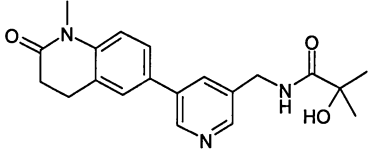
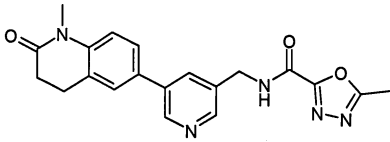


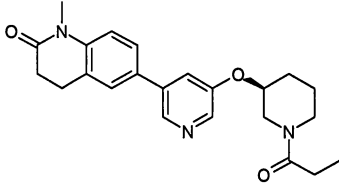
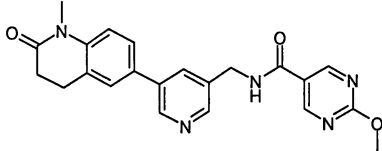
Bổ sung xyclopropanacarbonyl clorua (0,015 g, 0,139 mmol), tiếp theo là bổ sung TEA (0,035 g, 0,347 mmol) vào dung dịch của 1-metyl-6-[5-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 60, 0,05 g, 0,139 mmol) trong DCM khan (1,5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, được rót vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,032 g, 59%) dưới dạng bột không màu. MS: 392,2 (M+H⁺).

Các hợp chất sau đây được liệt kê trong Bảng 5 được điều chế bằng cách xử lý nguyên liệu ban đầu ban đầu thích hợp trong các điều kiện liên hợp thích hợp như được mô tả trong các ví dụ 40, 74, 75 hoặc 76.

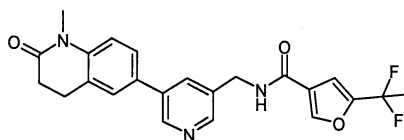
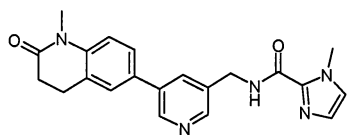
Bảng 5

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
77	3-metyl- <i>N</i> -[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-butyramit 	6-(5-aminometylpyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 3-metylbutyric	Chất rắn không màu	352,4
			ví dụ 74	
78	3,3,3-triflo- <i>N</i> -[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit 	6-(5-aminometylpyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 3,3,3-triflopropionic	Chất rắn không màu	378,3
			ví dụ 74	

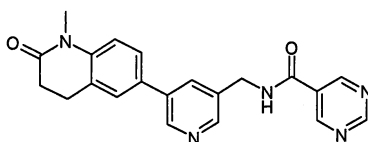
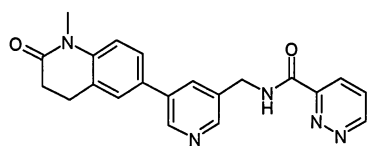
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
79	2-Hydroxy-2-metyl-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 2-hydroxy-2-metyl- propionic	Chất rắn không màu	354,3
			ví dụ 74	
80	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxylic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-metyl-[1,3,4] oxadiazol-2-carboxylic	Chất rắn không màu	378,3
			ví dụ 75	

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
81	1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	1-metyl-6-[5-((S)-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 61) và axit propionic	Chất rắn dạng vô định hình màu da cam	394,1
			ví dụ 74	
82	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 2-metoxypyrimidin-5-carboxylic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 2-metoxypyrimidin-5-carboxylic	Chất rắn không màu	404,3
			ví dụ 75	

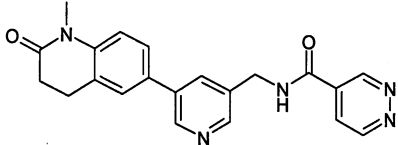
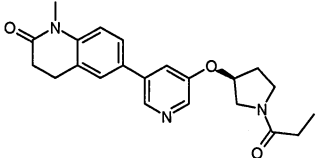
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
83	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 1-metyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxylic	Chất rắn không màu	376,2
			ví dụ 75	
84	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-triflometyl-furan-3-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-triflometyl-furan-3-carboxylic	Chất rắn vô định hình không màu	430,4
			ví dụ 75	

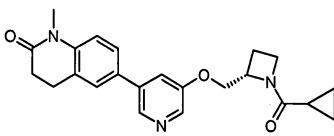
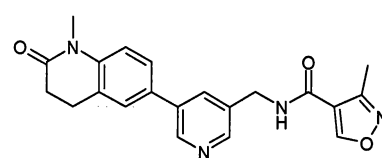


Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
85	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit pyridazin-3-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit pyridazin-3-carboxylic	Chất rắn không màu	374,3
			ví dụ 75	
86	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit pyrimidin-5-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit pyrimidin-5-carboxylic	Chất rắn màu nâu nhạt	374,3
			ví dụ 75	



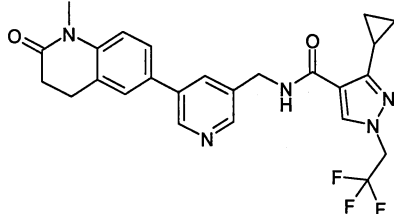
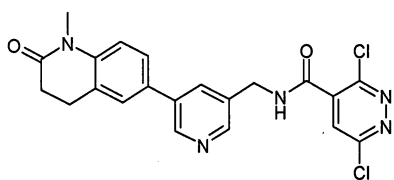
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
87	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carboxylic	Chất rắn không màu	376,4
			ví dụ 75	
88	1-metyl-6-[5-(1-propionyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on	1-metyl-6-[5-(piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 62) và axit propionic	Chất rắn dạng vô định hình màu da cam	394,1
			ví dụ 74	

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
89	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit pyridazin-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit pyridazin-4-carboxylic	Chất rắn vô định hình không màu	374,3
			 ví dụ 75	
90	1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on	1-metyl-6-[5-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 60) và axit propionic	Dầu màu vàng nhạt	380,3
			 ví dụ 74	

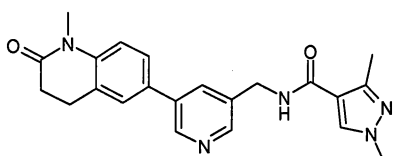
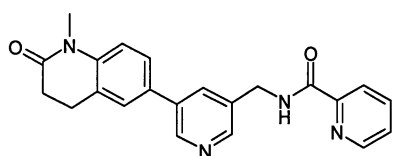
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
91	6-[5-((S)-1-xyclopropanacarbonyl-azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on 	6-[5-((S)-1-Azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 63) và xyclopropanacarbonyl clorua	Chất rắn vô định hình màu trắng nhạt	392,2
			ví dụ 76	
92	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-isoxazol-4-carboxylic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 3-metyl-isoxazol-4-carboxylic	Chất rắn màu nâu nhạt	377,1
			ví dụ 75	

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
93	4-flo-2,6-dimetyl-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-benzamid	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 4-flo-2,6-dimetyl-benzoic	Chất rắn không màu	418,3
			ví dụ 75	
94	1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on	6-[5-((S)-1-Azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 63) và propionyl clorua	Dầu màu vàng nhạt	380,3
			ví dụ 76	

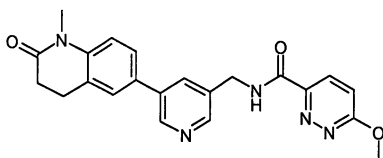
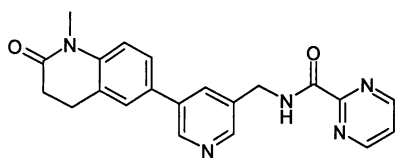
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
95	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,6-diclo-pyridazin-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 3,6-diclo-pyridazin-4-carboxylic	Chất rắn vô định hình không màu	442,3
			ví dụ 75	
96	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-xyclopropyl-1-(2,2,2-triflo-etyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 3-xyclopropyl-1-(2,2,2-triflo-etyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carboxylic	Chất rắn không màu	484,4
			ví dụ 75	



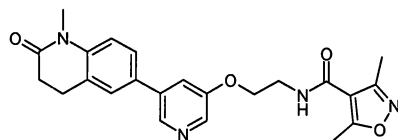
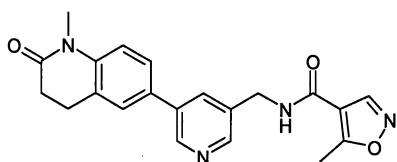
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
97	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit pyridin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit pyridin-2-carboxylic	Chất rắn không màu	373,3
			ví dụ 75	
98	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic	Chất rắn vô định hình không màu	390,3
			ví dụ 75	

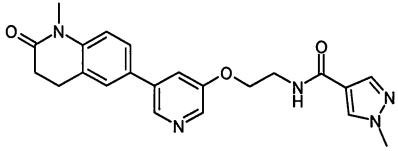
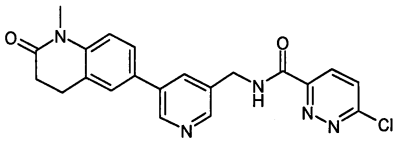


Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
99	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit pyrimidin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit pyrimidin-2-carboxylic	Chất rắn không màu	374,3
			ví dụ 75	
100	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 6-metoxypyridazin-3-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 6-metoxypyridazin-3-carboxylic	Chất rắn không màu	404,5
			ví dụ 75	

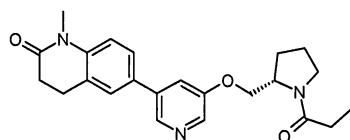
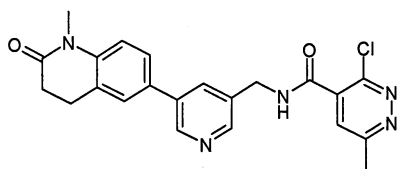


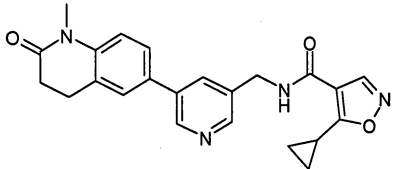
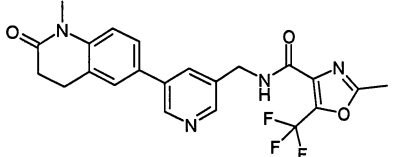
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
101	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-metyl-isoxazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-metyl-isoxazol-4-carboxylic	Chất rắn không màu	377,1
			ví dụ 40	
102	{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic	6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 42) và axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic	Chất rắn màu vàng nhạt	421,1
			ví dụ 75	



Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
103	{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carboxylic 	6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 42) và axit 1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carboxylic	Chất rắn không màu	406,4
			ví dụ 75	
104	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 6-clo-pyridazin-3-carboxylic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 6-clo-pyridazin-3-carboxylic	Chất rắn không màu	408,3
			ví dụ 40	

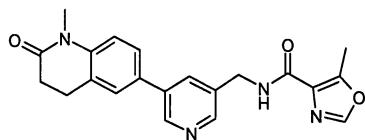
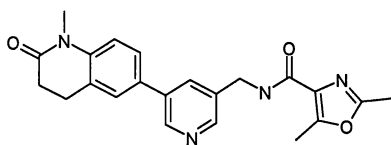
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
105	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-6-metyl-pyridazin-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 3-clo-6-metyl-pyridazin-4-carboxylic	Chất rắn không màu	422,0
			ví dụ 40	
106	1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on	1-metyl-6-[5-((S)-1-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 66) và propionyl clorua	Chất rắn vô định hình không màu	394,3
			ví dụ 76	

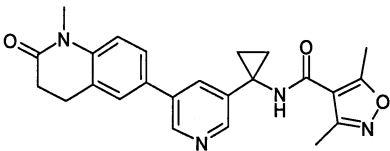
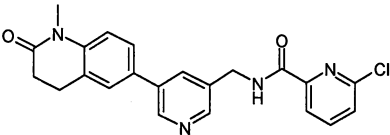


Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
107	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-xyclopropyl-isoxazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-xyclopropyl-isoxazol-4-carboxylic	Chất rắn vô định hình không màu	403,3
			 ví dụ 75	
108	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 2-metyl-5-triflometyl-oxazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 2-metyl-5-triflometyl-oxazol-4-carboxylic	Chất rắn không màu	445,3
			 ví dụ 75	

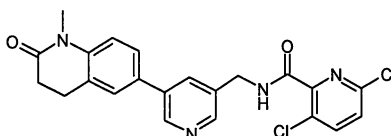
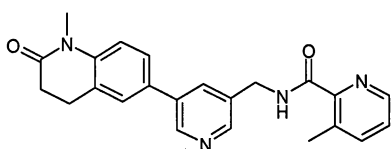
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
109	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 2-metyl-oxazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 2-metyl-oxazol-4-carboxylic	Chất rắn màu trắng nhạt	377,4
			ví dụ 75	
110	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-xyclopropyl-oxazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-xyclopropyl-oxazol-4-carboxylic	Chất rắn vô định hình không màu	403,6
			ví dụ 75	

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
111	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 2,5-dimetyl-oxazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 2,5-dimetyl-oxazol-4-carboxylic	Chất rắn không màu	391,3
			ví dụ 75	
112	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-metyl-oxazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-metyl-oxazol-4-carboxylic	Chất rắn không màu	377,4
			ví dụ 75	



Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
113	{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic 	6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 59) và axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic	Chất rắn không màu	417,4
			ví dụ 40	
114	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 6-clo-pyridin-2-carboxylic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 6-clo-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn màu trắng nhạt	407,2
			ví dụ 75	

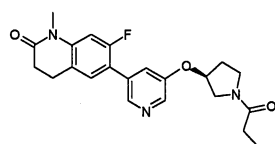
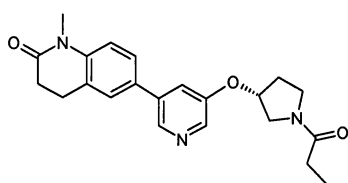
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
115	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn không màu	387,2
			ví dụ 75	
116	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,6-diclo-pyridin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 3,6-diclo-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn không màu	441,2
			ví dụ 75	



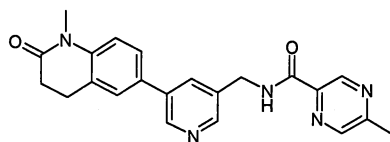
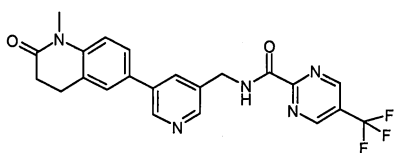
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
117	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 6-metyl-pyridin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 6-metyl-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn không màu	387,2
			ví dụ 75	
118	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn màu trắng nhạt	407,2
			ví dụ 75	

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
119	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-flo-pyridin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 3-flo-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn không màu	391,2
			ví dụ 75	
120	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-clo-3-metyl-pyridin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-clo-3-metyl-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn màu trắng nhạt	421,1
			ví dụ 75	

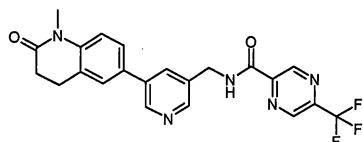
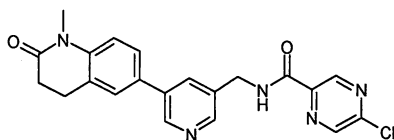
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
121	1-metyl-6-[5-((R)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on	1-metyl-6-[5-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 68) và propionyl clorua	Chất rắn màu vàng nhạt	380,2
			ví dụ 76	
122	7-flo-1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on	7-flo-1-metyl-6-[5-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 146) và propionyl clorua	Chất rắn màu vàng	398,2
			ví dụ 76	



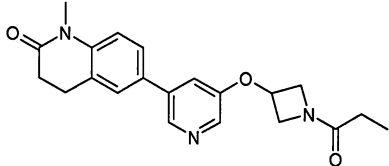
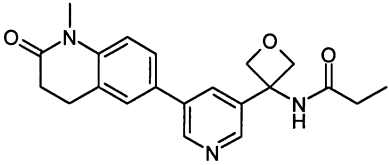
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
123	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-triflometyl-pyrimidin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-triflometyl-pyrimidin-2-carboxylic	Chất rắn không màu	442,5
			ví dụ 75	
124	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-metyl-pyrazin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-metyl-pyrazin-2-carboxylic	Chất rắn không màu	388,3
			ví dụ 75	



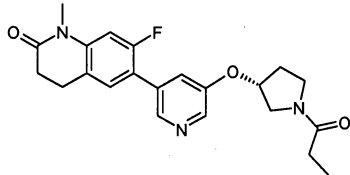
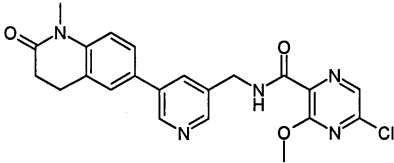
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
125	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic	Chất rắn không màu	408,4
			ví dụ 75	
126	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-triflometyl-pyrazin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-triflometyl-pyrazin-2-carboxylic	Chất rắn không màu	442,4
			ví dụ 75	

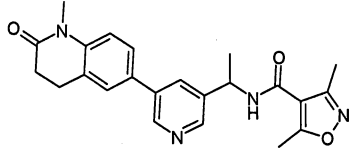
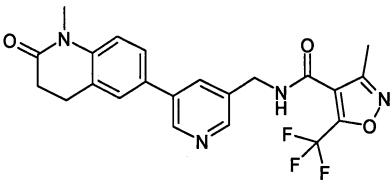


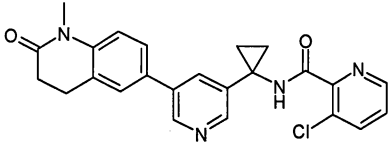
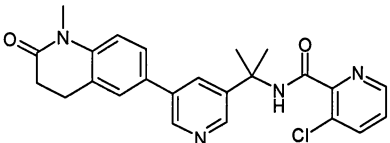
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
127	[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 73) và axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic	Chất rắn không màu	409,5
			ví dụ 40	
128	1-metyl-6-[5-((R)-1-propionyl-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on	1-metyl-6-[5-((R)-1-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 148) và propionyl clorua	Chất rắn màu vàng	394,5
			ví dụ 76	

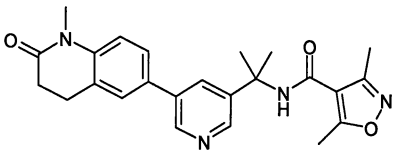
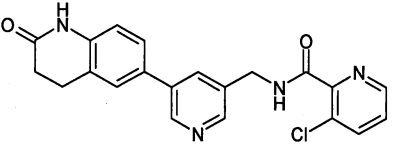
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
129	1-metyl-6-[5-(1-propionyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	6-[5-(azetidin -3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 70) và propionyl clorua	Chất rắn vô định hình không màu	366,5
			ví dụ 76	
130	N-{3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-oxetan-3-yl}-propionamit 	6-[5-(3-amino-oxetan-3-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 69) và propionyl clorua	Chất rắn vô định hình không màu	366,1
			ví dụ 76	

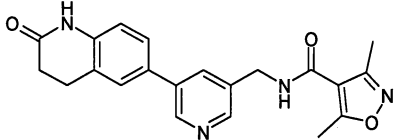
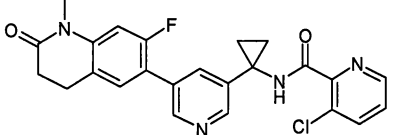
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
131	[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 73) và axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn màu trắng nhạt	425,4
			ví dụ 75	
132	[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,6-diclo-pyridazin-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 73) và axit 3,6-diclo-pyridazin-4-carboxylic	Chất rắn vô định hình không màu	460,3
			ví dụ 40	

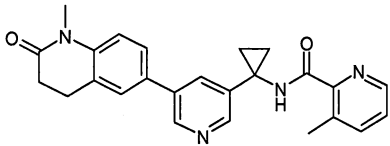
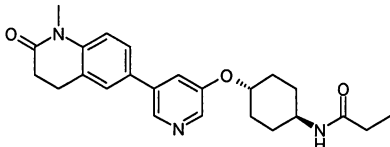
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
133	7-flu-1-metyl-6-[5-((R)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	7-flu-1-metyl-6-[5-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 67) và propionyl clorua	Chất rắn màu vàng	398,5
			ví dụ 76	
134	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-clo-3-metoxypyrazin-2-carboxylic 	6-(5-aminometylpyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-clo-3-metoxypyrazin-2-carboxylic	Chất rắn vô định hình màu vàng	438,1
			ví dụ 75	

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
135	{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic  R hoặc S	6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 65) và axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic	Chất rắn không màu	405,5
			ví dụ 74	
136	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-5-triflometyl-isoxazol-4-carboxylic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 3-metyl-5-triflometyl-isoxazol-4-carboxylic	Chất rắn màu trắng nhạt	445,5
			ví dụ 40	

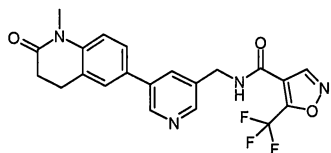
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
137	{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic 	6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 59) và axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn màu trắng nhạt	433,5
			ví dụ 75	
138	{1-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic 	6-[5-(1-amino-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 72) và axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn vô định hình màu trắng nhạt	435,5
			ví dụ 75	

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
139	{1-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic 	6-[5-(1-amino-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 72) và axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic	Chất rắn màu trắng nhạt	419,5
			ví dụ 40	
140	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 149) và axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn màu vàng nhạt	393,5
			ví dụ 75	

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
141	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 149) và axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic	Chất rắn không màu	377,5
				
142	{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic	6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 150) và axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn vô định hình màu nâu nhạt	451,5
				

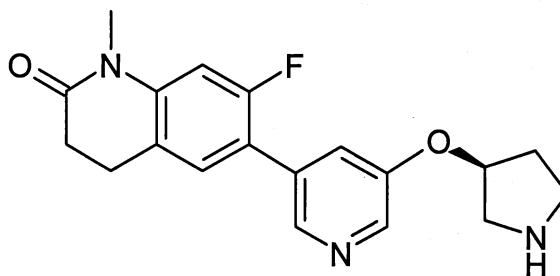
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
143	{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic 	6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 59) và axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic	Chất rắn không màu	413,5
			ví dụ 75	
144	<i>N</i> -{((<i>trans</i>)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-propionamit 	6-[5-((<i>trans</i>)-4-amino-xyclohexyloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 71) và propionyl clorua	Chất rắn không màu	408,5
			ví dụ 76	

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
			Được điều chế tương tự với	
145	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-triflometyl-isoxazol-4-carboxylic	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và axit 5-triflometyl-isoxazol-4-carboxylic	Chất rắn vô định hình màu nâu nhạt	431,5
			ví dụ 40	



Ví dụ 146

7-flu-1-metyl-6-[5-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

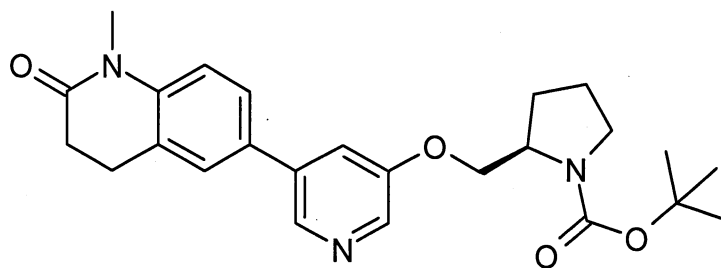


Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 42, cho tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(7-flu-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic (ví dụ 52) phản ứng với hydro clorua (trong dioxan)

trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 342,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 147

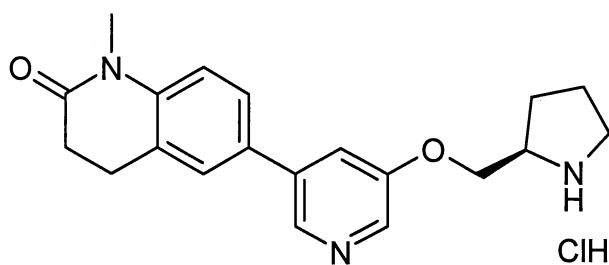
tert-butyl este của axit (R)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxymetyl]-pyrrolidin-1-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho tert-butyl este của axit (R)-2-((5-bromopyridin-3-yloxy)metyl)pyrrolidin-1-carboxylic (hợp chất trung gian A-55) phản ứng với 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 438,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 148

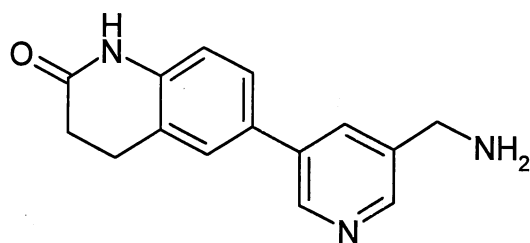
1-metyl-6-[5-((R)-1-pyrrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 42, cho tert-butyl este của axit (R)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxymetyl]-pyrrolidin-1-carboxylic (ví dụ 147) phản ứng với hydro clorua (trong dioxan) trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 338,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 149

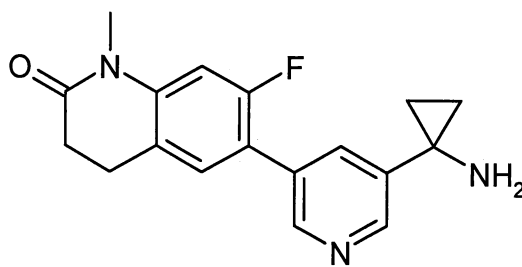
6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 3-aminomethyl-5-bromopyridin phản ứng với 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-on (hợp chất trung gian A-34) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt. MS: 254,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 150

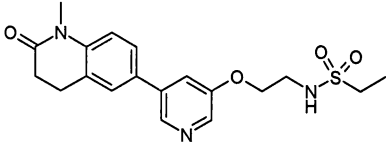
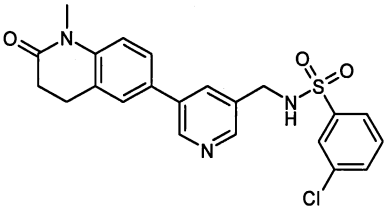
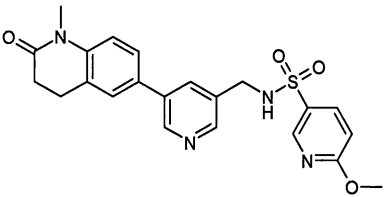
6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-7-flu-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

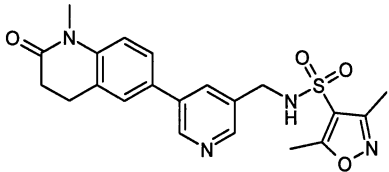
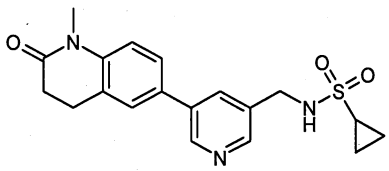
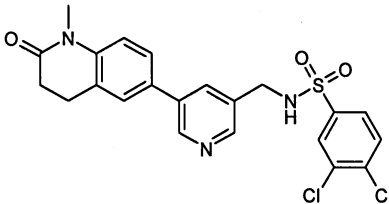


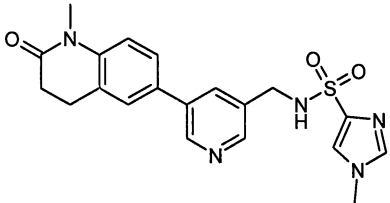
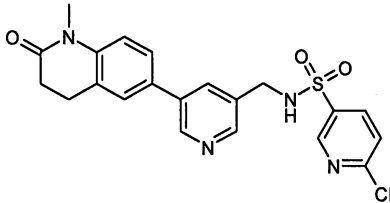
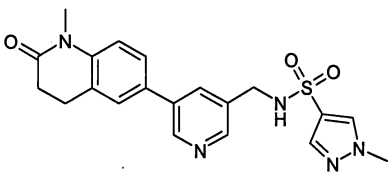
Tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 59, cho kali 1-(5-bromopyridin-3-yl)xyclopropancarboxylat (ví dụ 59 [B]) phản ứng với 7-flu-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22) và sau đó phản ứng với diphenylphosphoryl azit và natri trimetylsilanolat để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 312,5 ($M+H^+$).

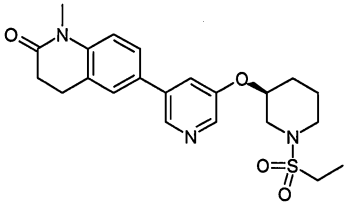
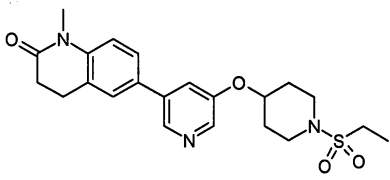
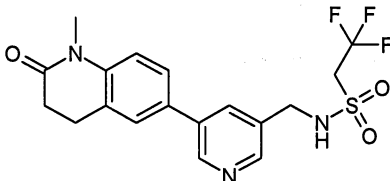
Các hợp chất sau đây được liệt kê trong Bảng 6 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 38, sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

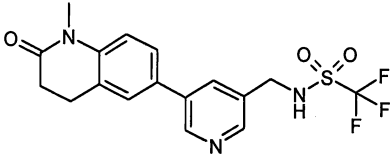
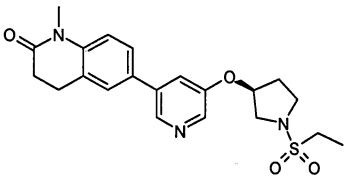
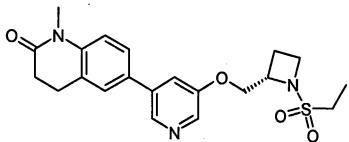
Bảng 6

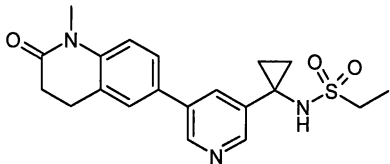
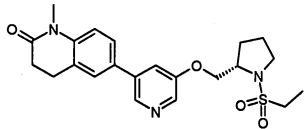
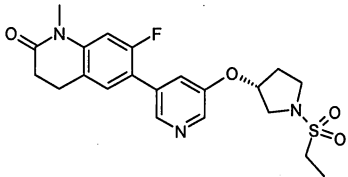
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
151	{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit etansulfonic 	6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 42) và etansulfonyl clorua	Dầu không màu	390,1
152	3-clo-<i>N</i>-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-benzensulfonamit 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và 3-clo-benzensulfonyl clorua	Chất rắn màu vàng nhạt	442,2
153	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 6-metoxi-pyridin-3-sulfonic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và 6-metoxi-pyridin-3-sulfonyl clorua	Chất rắn màu vàng nhạt	439,3

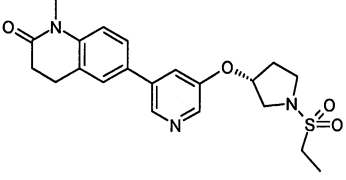
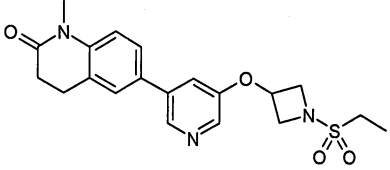
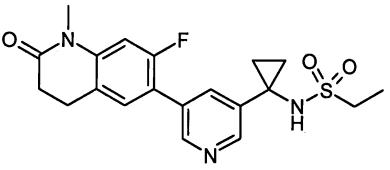
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
154	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-sulfonic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và 3,5-dimetyl-isoxazol-4-sulfonyl clorua	Chất rắn màu vàng	427,2
155	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit xyclopropansulfonic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và xyclopropansulfonyl clorua	Chất rắn màu trắng nhạt	372,2
156	3,4-diclo-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-benzensulfonamit 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và 3,4-diclo-benzensulfonyl clorua	Chất rắn màu vàng nhạt	476,1

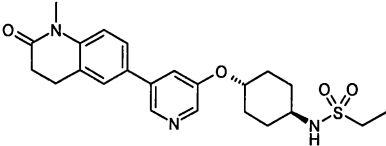
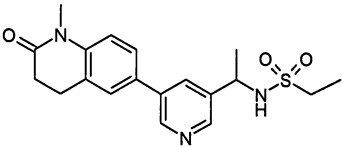
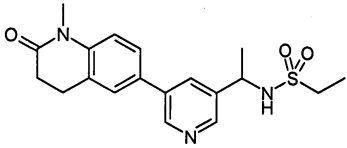
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
157	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfonic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và 1-metyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfonyl clorua	Chất rắn màu trắng nhạt	412,3
158	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 6-clo-pyridin-3-sulfonic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và 6-clo-pyridin-3-sulfonyl clorua	Chất rắn màu vàng nhạt	443,2
159	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-sulfonic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và 1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-sulfonyl clorua	Chất rắn màu nâu nhạt	412,2

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
160	6-[5-((S)-1-etansulfonyl-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	1-metyl-6-[5-((S)-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 61) và etansulfonyl clorua	Chất rắn không màu	430,1
161	6-[5-(1-etansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	1-metyl-6-[5-(piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 62) và etansulfonyl clorua	Chất rắn vô định hình không màu	430,1
162	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 2,2,2-triflo-etansulfonic 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 36) và 2,2,2-triflo-etansulfonyl clorua	Chất rắn không màu	414,1

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
163	C,C,C-triflo- <i>N</i> -[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit 	6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 36) và triflo-metansulfonyl clorua	Chất rắn vô định hình không màu	400,0
164	6-[5-((<i>S</i>)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on 	1-metyl-6-[5-((<i>S</i>)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 60) và etansulfonyl clorua	Chất rắn vô định hình không màu	416,1
165	6-[5-((<i>S</i>)-1-etansulfonyl-azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on 	6-[5-((<i>S</i>)-1-Azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (ví dụ 63) và etansulfonyl clorua	Chất rắn không màu	416,1

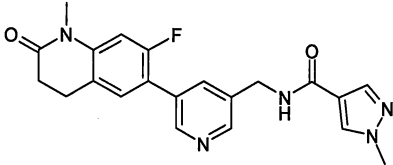
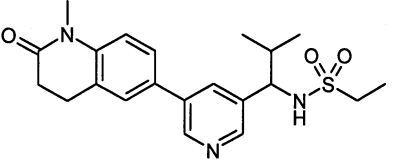
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
166	{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit etansulfonic 	6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (ví dụ 59) và etansulfonyl clorua	Chất rắn màu trắng nhạt	386,3
167	6-[5-((S)-1-etansulfonyl-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	1-metyl-6-[5-((S)-1-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 66) và etansulfonyl clorua	Chất rắn vô định hình không màu	430,5
168	6-[5-((R)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on 	7-flo-1-metyl-6-[5-((R)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 67) và etansulfonyl clorua	Chất rắn màu trắng nhạt	434,4

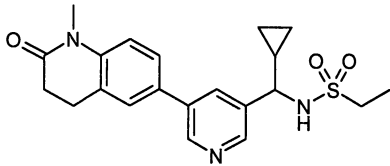
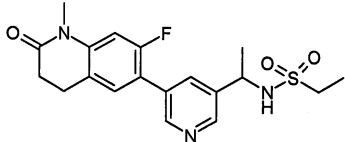
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
169	6-[5-((R)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on 	1-metyl-6-[5-((R)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 68) và etansulfonyl clorua	Dầu không màu	416,4
170	6-[5-(1-etansulfonyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on 	6-[5-(azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 70) và etansulfonyl clorua	Chất rắn vô định hình không màu	402,5
171	{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit etansulfonic 	6-[5-(1-aminoxyclopropyl)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (ví dụ 150) và etansulfonyl clorua	Chất rắn vô định hình màu nâu	404,5

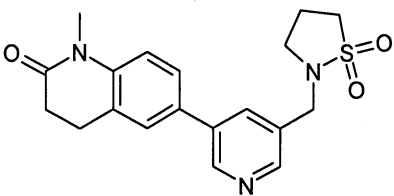
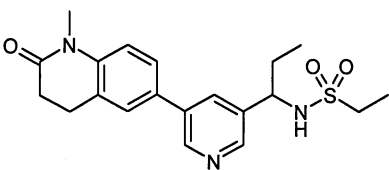
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
172	{(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-amit của axit etansulfonic 	6-[5-((trans)-4-amino-xyclohexyloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 71) và etansulfonyl clorua	Chất rắn vô định hình màu vàng	444,4
173	{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic  (R hoặc S)	6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 65) và etansulfonyl clorua	Chất rắn vô định hình không màu	374,1
174	{(S hoặc R)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic  (S hoặc R)	6-[5-((S hoặc R)-1-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 64) và etansulfonyl clorua	Chất rắn vô định hình không màu	374,0

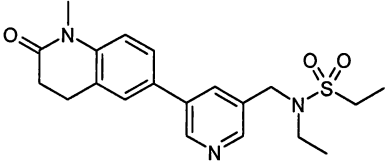
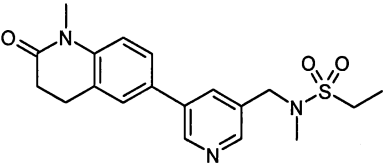
Các hợp chất sau đây được liệt kê trong Bảng 7 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

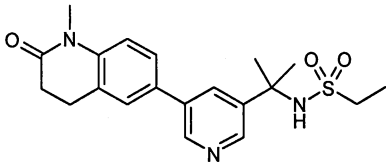
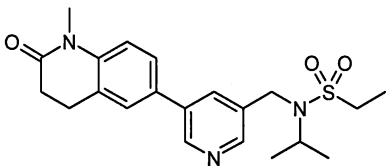
Bảng 7

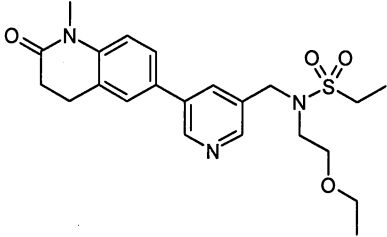
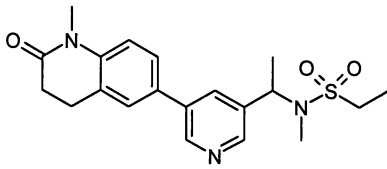
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
175	[5-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit 1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-carboxylic 	(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amit của axit 1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carboxylic (hợp chất trung gian A-47) và 7-fluoro-1-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22)	Chất rắn không màu	394,0
176	{2-methyl-1-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-propyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic 	(rac)- <i>N</i> -(1-(5-bromopyridin-3-yl)-2-methylpropyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-40) và 1-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn màu vàng	402,5

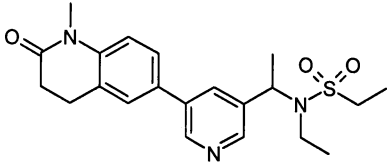
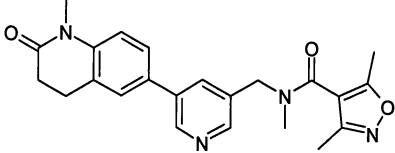
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
177	{xyclopropyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-metyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic 	(rac)-N-((5-bromopyridin-3-yl)(xyclopropyl)metyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-39) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn vô định hình không màu	400,3
178	{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic 	(rac)-N-(1-(5-bromopyridin-3-yl)etyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-37) và 7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22)	Chất rắn vô định hình không màu	392,1

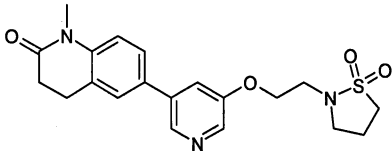
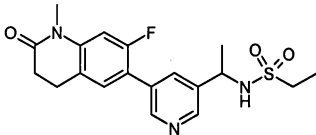
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
179	6-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶-isothiazolidin-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on 	2-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-isothiazolidin 1,1-dioxit (hợp chất trung gian A-48) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn không màu	372,1
180	{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-propyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic 	(rac)-<i>N</i>-(1-(5-bromopyridin-3-yl)propyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-38) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn vô định hình màu vàng nhạt	388,0

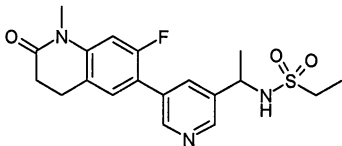
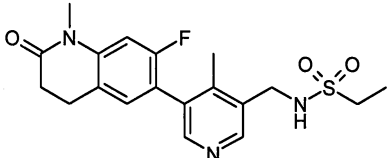
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
181	Etyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic 	<i>N</i>-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-<i>N</i>-etyletansulfonamit (hợp chất trung gian A-42) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn vô định hình màu vàng nhạt	388,2
182	Metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic 	<i>N</i>-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-<i>N</i>-metyletansulfonamit (hợp chất trung gian A-41) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn không màu	374,1

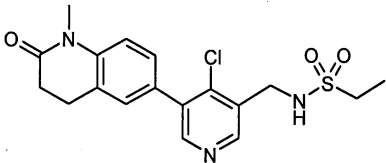
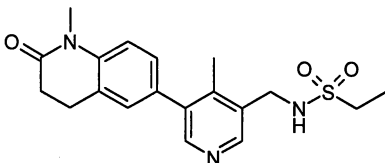
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
183	{1-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic 	<i>N</i>-(2-(5-bromopyridin-3-yl)propan-2-yl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-49) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn không màu	388,0
184	Isopropyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic 	<i>N</i>-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-<i>N</i>-isopropyletansulfonamit (hợp chất trung gian A-43) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn không màu	402,2

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
185	(2-etoxy-etyl)-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic 	<i>N</i> -((5-bromopyridin-3-yl)metyl)- <i>N</i> -2-etoxy-etyletansulfonamit (hợp chất trung gian A-44) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn không màu	432,3
186	metyl-{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic 	(rac)- <i>N</i> -(1-(5-bromopyridin-3-yl)etyl)- <i>N</i> -metyletansulfonamit (hợp chất trung gian A-45) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn vô định hình không màu	388,4

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
187	ethyl-{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic 	(rac)-N-(1-(5-bromopyridin-3-yl)ethyl)-N-etyletansulfonamit (hợp chất trung gian A-46) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn vô định hình không màu	402,5
188	Metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic 	N-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-N,3,5-trimetylisoxazol-4-carboxamit (hợp chất trung gian A-50) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn không màu	405,5

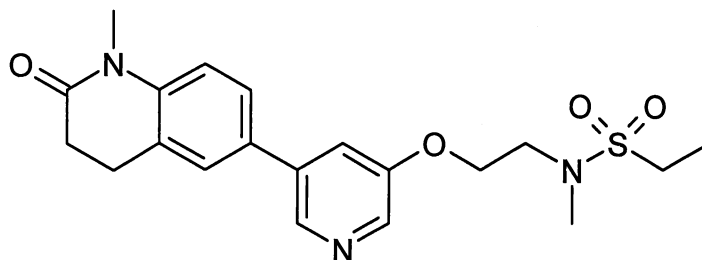
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
189	6-{5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isothiazolidin-2-yl)-etoxy]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on 	3-bromo-5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isothiazolidin-2-yl)-etoxy]-pyridin (hợp chất trung gian A-51) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Dầu màu vàng nhạt	402,4
190	{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic  (R hoặc S)	(rac)-<i>N</i>-(1-(5-bromopyridin-3-yl)etyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-37) và 7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22), tiếp theo là tách với HPLC pha đảo.	Chất rắn vô định hình không màu	392,1

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
191	{(S hoặc R)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic  (S hoặc R)	(rac)-N-(1-(5-bromopyridin-3-yl)etyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-37) và 7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22), tiếp theo là tách với HPLC pha đảo.	Chất rắn vô định hình không màu	392,1
192	[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic 	N-((5-bromo-4-methylpyridin-3-yl)metyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-52) và 7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22).	Chất rắn không màu	392,5

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
193	[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic 	<i>N</i>-((5-bromo-4-clopyridin-3-yl)metyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-53) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn không màu	394,3
194	[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic 	<i>N</i>-((5-bromo-4-metylpyridin-3-yl)metyl)etansulfonamit (hợp chất trung gian A-52) và 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1<i>H</i>-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1)	Chất rắn màu xám	374,4

Ví dụ 195

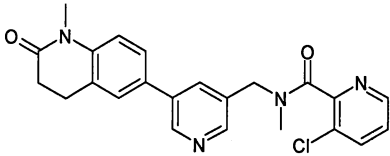
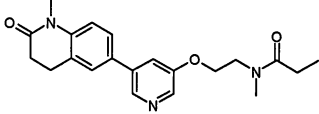
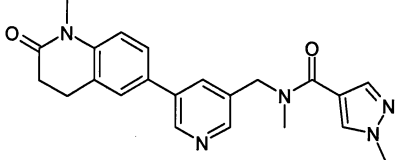
Metyl-{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit etansulfonic

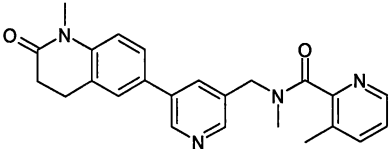
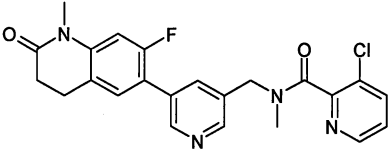
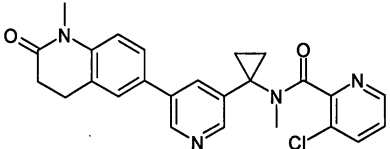


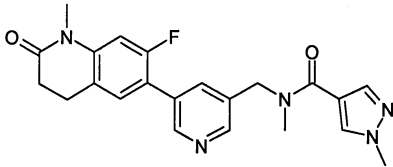
Bổ sung NaH 60% trong dầu khoáng (0,008 g, 0,2 mmol) vào dung dịch của {2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit etansulfonic (ví dụ 151, 0,06 g, 0,154 mmol) trong DMF (1,5 mL) đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C bằng bể đá và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút. Sau đó, bổ sung MeI (0,026 g, 0,185 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút nữa. Hỗn hợp này được ngừng bằng amoniac chứa nước (1 mL), pha loãng bằng nước muối (5 mL) và sau đó được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,050 g, 80%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt. MS: 404,4 (M+H⁺).

Các hợp chất sau đây được liệt kê trong Bảng 8 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 195, sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 8

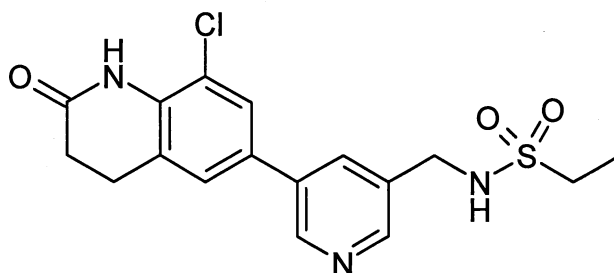
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
196	metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic 	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic (ví dụ 118)	Chất rắn vô định hình không màu	421,4
197	<i>N</i>-metyl-<i>N</i>-{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-propionamit 	<i>N</i>-{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-propionamit (ví dụ 43)	Chất rắn vô định hình không màu	368,3
198	metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-carboxylic 	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-carboxylic (ví dụ 87)	Chất rắn vô định hình không màu	390,4

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
199	metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic 	[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic (ví dụ 115)	Chất rắn vô định hình không màu	401,5
200	[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic 	[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic (ví dụ 131)	Chất rắn vô định hình màu trắng nhạt	439,1
201	metyl-{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic 	{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic (ví dụ 137)	Chất rắn vô định hình không màu	447,4

Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
202	[5-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-methyl-amit của axit 1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carboxylic 	[5-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-methyl-amit của axit 1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carboxylic (ví dụ 175)	Chất rắn màu nâu nhạt	408,5

Ví dụ 203

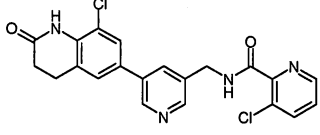
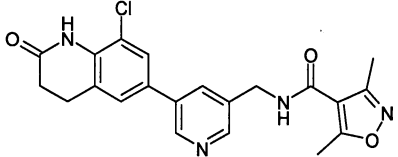
[5-(8-chloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic



Bổ sung *N*-clo-suxinimit (0,034 g, 0,256 mmol) vào dung dịch của [5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic (ví dụ 55, 0,681 g, 0,197 mmol) trong DMF (1 mL) gia nhiệt đến nhiệt độ 65°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, được rót vào nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Rửa các chất hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột Gemini-NX, rửa giải bằng gradien MeOH-H₂O (TEA 0,05%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,025 g, 33%) dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: 380,4 (M+H⁺).

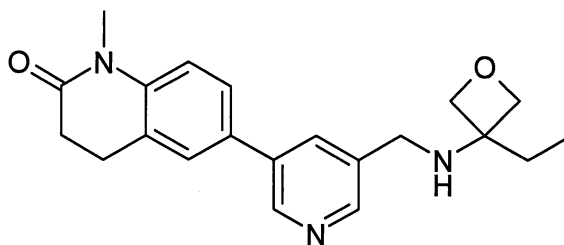
Các hợp chất sau đây được liệt kê trong Bảng 9 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 203, sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 9

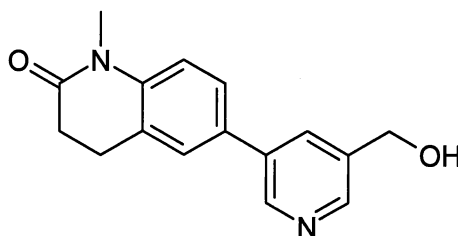
Ví dụ	Tên hóa học	Nguyên liệu ban đầu	Dạng	MS (M+H ⁺)
204	[5-(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic 	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic (ví dụ 140)	Chất rắn không màu	427,4
205	[5-(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic 	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic (ví dụ 141)	Chất rắn không màu	411,4

Ví dụ 206

6-{5-[(3-etyl-oxetan-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

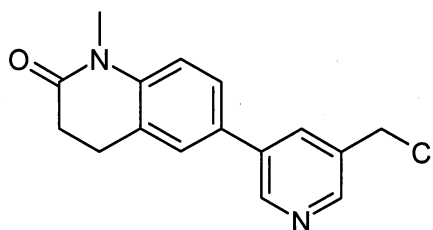


[A] 6-(5-Hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Lọ vi sóng được nạp (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol (376 mg, 2,0 mmol), 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) (574 mg, 2,0 mmol) và DMF (4 mL). Sau khi xối sạch hỗn hợp phản ứng này bằng argon, bổ sung *bis*(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (140 mg, 0,2 mmol) và dung dịch Na_2CO_3 2N chứa nước (2,0 mL, 4 mmol) và phản ứng được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 50 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, được lọc qua Dicalite và được rửa bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa phần dịch lọc tạo ra bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (198 mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 269,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

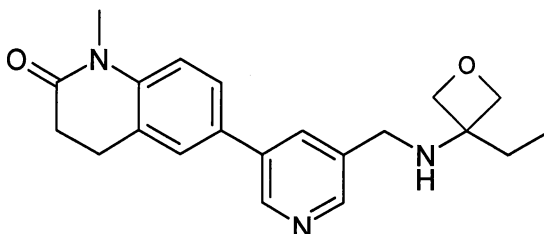
[B] 6-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Ở 0°C , 6-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (190 mg, 0,7 mmol) trong DCM (15 mL) được xử lý từ từ bằng thionyl clorua (0,32 mL, 4,0 mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 5°C trong 2 giờ trước khi nó được rót vào dung dịch NaHCO_3 chứa

nước bão hòa (50 mL). Sau khi chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không tạo ra hợp chất ở đề mục (190 mg, 93,5%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 287,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

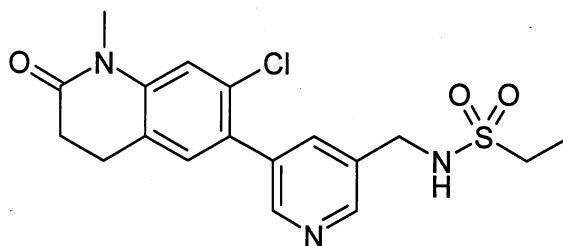
[C] 6-{5-[(3-etyl-oxetan-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



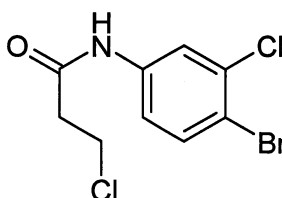
Bổ sung K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol) và 3-etyl-oxetan-3-ylamin (415 mg, 3,0 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 6-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (190 mg, 0,66 mmol) trong DMF (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ nữa. Sau khi chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (35 mg, 17,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 352,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 207

[5-(7-clo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic

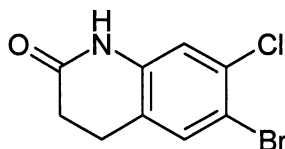


[A] *N*-(4-bromo-3-clo-phenyl)-3-clo-propionamit



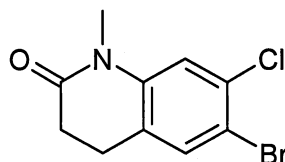
Bổ sung từng giọt 3-clopropionyl clorua (5,53 g, 43,6 mmol) vào dung dịch của 4-bromo-3-cloanilin (6,0 g, 29,1 mmol) và pyridin (3,45 g, 43,6 mmol) trong 1,2-dicloetan (50 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được rửa bằng nước và sau đó là axit clohydric (2 N, chứa nước). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Thu được sản phẩm *N*-(4-bromo-3-clo-phenyl)-3-clo-propionamit (8,20 g, hiệu suất: 95%) dưới dạng dầu. MS: 298,0 (M+H)⁺.

[B] 6-bromo-7-clo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Bình dung tích 50mL được làm khô bằng ngọn lửa được lắp thanh khuấy từ được nạp *N*-(4-bromo-3-clo-phenyl)-3-clo-propionamit (1,0 g, 3,36 mmol) và nhôm clorua (0,67 g, 5,04 mmol). Trong bể dầu được gia nhiệt trước, bình này được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng 135~140°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được xử lý từ từ bằng nước đá, sau đó được chiết bằng EtOAc. Rửa lần lượt lớp hữu cơ bằng nước và nước muối và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Sau khi bốc hơi dung môi, phần cặn được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ EtOAc (2 mL) tạo ra hợp chất ở đề mục (0,44 g, 50%) dưới dạng chất rắn. MS: 260,0 (M+H)⁺.

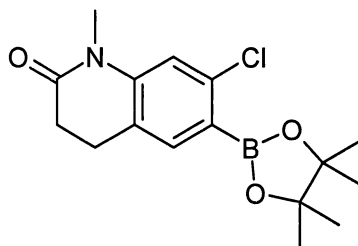
[C] 6-bromo-7-clo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Bổ sung kali *tert*-butoxit (0,45 g, 4,0 mmol) vào dung dịch của 6-bromo-7-clo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (0,52 g, 2,0 mmol) trong DMF (5 mL) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và bổ sung methyl iodua (0,18 g, 1,29 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo ra trong 2 giờ trước khi bổ sung nước. Sau khi chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa lần lượt lớp hữu cơ bằng nước và nước muối. Sau

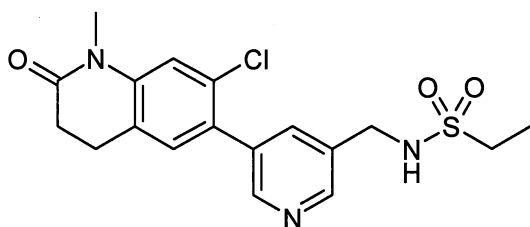
đó, nó được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô (0,49 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 274,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[D] 7-clo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Hỗn hợp của 6-bromo-7-clo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (0,1 g, 0,36 mmol), *bis*(pinacolato)dibo (0,13 g, 0,55 mmol), 1,1'-*bis*(diphenylphosphino)feroxendiclo-paladi (II) (14,7 mg, 0,018 mmol) và kali axetat (0,11 g, 1,08 mmol) trong dioxan (3 mL) được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat 30% trong hexan) tạo ra hợp chất ở đề mục (82 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 322,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[E] [5-(7-clo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic

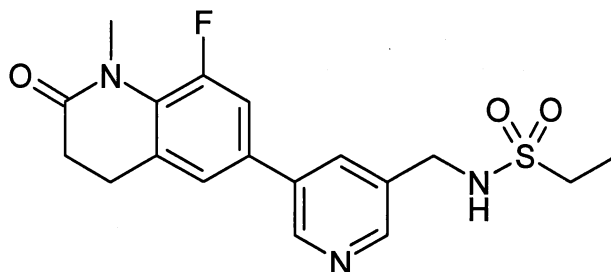


Hỗn hợp của 7-clo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (20 mg, 0,06 mmol), (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11, 26 mg, 0,09 mmol), *bis*(triphenylphosphin)-paladi(II) clorua (4,2 mg, 0,006 mmol) và natri cacbonat (2 N chứa nước, 0,06 mL) trong DMF (1 mL) được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều

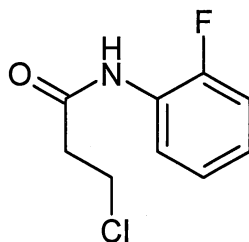
chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (7,1 mg, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS, 394,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 208

[5-(8-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic

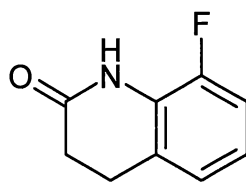


[A] 3-clo-*N*-(2-flo-phenyl)-propionamit



Bổ sung từng giọt 3-clopropionyl clorua (8,38 g, 66 mmol) vào dung dịch của 2-floanilin (6,67 g, 60 mmol) và pyridin (5,21 g, 66 mmol) trong 1,2-dicloetan (50 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp này được rửa bằng nước và sau đó là bằng axit clohydric (2 N, chứa nước). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô trong chân không tạo ra hợp chất ở đề mục (10,9 g, hiệu suất: 90%) dưới dạng chất dầu. MS: 202,1 (M+H)⁺.

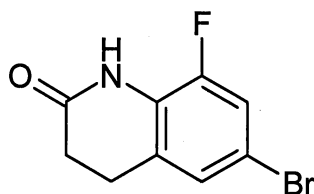
[B] 8-flo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Bình dung tích 50mL được làm khô bằng ngọn lửa được lắp thanh khuấy từ được nạp 3-clo-*N*-(2-flo-phenyl)-propionamit (5,33 g, 26,5 mmol) và nhôm clorua (5,30 g, 39,7 mmol). Trong bể dầu được gia nhiệt trước, bình này được gia nhiệt ở nhiệt độ 160°C trong 1,5 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp

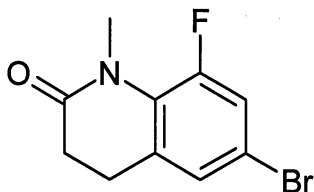
này được xử lý từ từ bằng nước đá và được chiết bằng EtOAc. Rửa lần lượt lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, ethyl axetat 30% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,1 g, 70%) dưới dạng chất rắn. MS: 166,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[C] 6-bromo-8-flo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



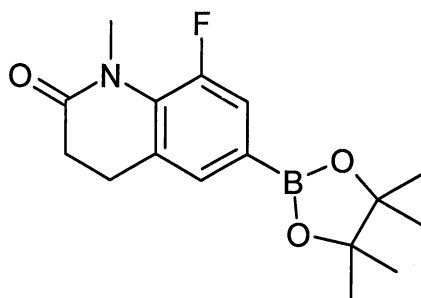
Ở 0°C, bổ sung từng giọt NBS (0,62 g, 3,5mmol) vào dung dịch của 8-flo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (0,52 g, 3,2 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ trước khi nó được xử lý bằng nước. Chất rắn kết tủa được thu gom thông qua lọc, được rửa bằng ete, và được làm khô trong chân không tạo ra hợp chất ở đề mục (0,65 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 244,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[D] 6-bromo-8-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



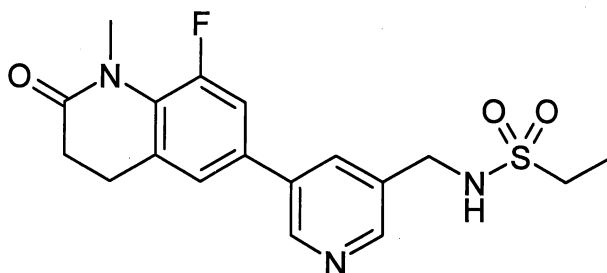
Dung dịch của 6-bromo-8-flo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (0,21 g, 0,86 mmol) trong DMF (2 mL) được xử lý bằng kali *tert*-butoxit (0,19 g, 1,72 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút trước khi bổ sung metyl iodua (0,18 g, 1,29 mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng nước, được chiết bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, thu được sản phẩm thô (0,18 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 258,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[E] 8-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Hỗn hợp của 6-bromo-8-fluoro-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (0,18 g, 0,36 mmol), *bis*(pinacolato)dibor (0,25g, 1,05mmol), 1,1'-*bis*(diphenylphosphino)feroxen-diclopaladi (II) (28,6 mg, 0,035 mmol) và kali axetat (0,21 g, 2,1 mmol) trong dioxan (3 mL) được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Sau khi pha loãng bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước, được làm khô bằng Na₂SO₄ khô và được cô trong chân không. Phần cặn sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat 30% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,15g, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 306,2 (M+H)⁺.

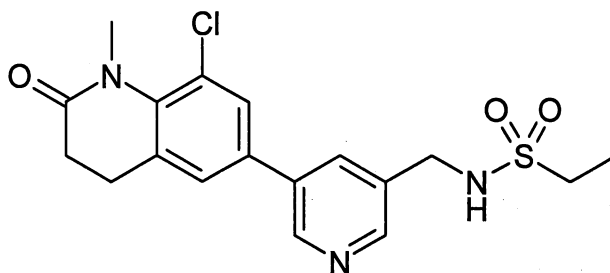
[F] [5-(8-fluoro-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic



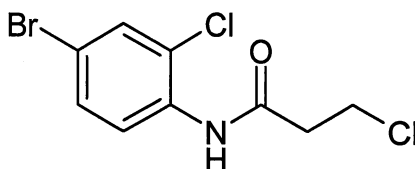
Hỗn hợp của 8-fluoro-1-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (20 mg, 0,066 mmol), (5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11, 27,4 mg, 0,098 mmol), *bis*(triphenylphosphin)-paladi(II) clorua (4,6 mg, 0,0066 mmol) và dung dịch natri cacbonat chứa nước (2 N, 0,07 mL) trong DMF (1 mL) được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng tạo ra sau đó pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (12,4 mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 378,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 209

[5-(8-clo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic

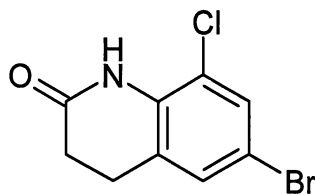


[A] *N*-(4-bromo-2-clo-phenyl)-3-clo-propionamit



Bổ sung từng giọt 3-clopropionyl clorua (21,65 g, 0,17 mol) vào dung dịch của 4-bromo-2-clo-phenylamin (32 g, 0,15 mol) và pyridin (13,45 g, 0,17 mol) trong DCM (200 mL) ở 15°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp này được rửa bằng nước và sau đó là axit clohydric (2 N, chứa nước). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (10,9 g, hiệu suất: 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

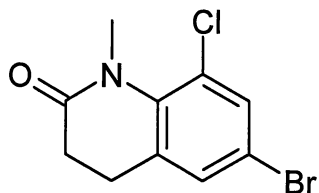
[B] 6-bromo-8-clo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Bình dung tích 500mL được làm khô bằng ngọn lửa được lắp thanh khuấy từ được nạp *N*-(4-bromo-2-clo-phenyl)-3-clo-propionamit (29,7 g, 0,1 mol) và nhôm clorua (53,3 g, 0,4 mol). Trong bể dầu được gia nhiệt trước, bình này được gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được xử lý từ từ bằng nước đá và được chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel,

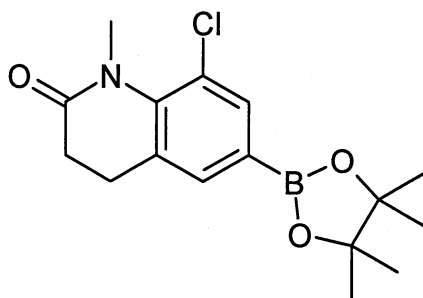
ethyl axetat 30% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (7,0 g, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

[C] 6-bromo-8-clo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



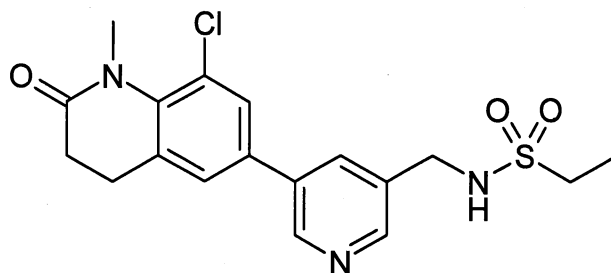
Dung dịch của 6-bromo-8-clo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (7,0 g, 26,9 mmol) trong DMF (100 mL) được xử lý từng phần bằng kali *tert*-butoxit (6,0 g, 53,8 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút trước khi bổ sung metyl iodua (5,0 g, 35,0 mmol). Sau khi được khuấy trong 12 giờ, hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng nước, được chiết bằng EtOAc, được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, thu được sản phẩm thô (3,3 g, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

[D] 8-clo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Hỗn hợp của 6-bromo-8-clo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (0,23 g, 0,84 mmol), *bis*(pinacolato)dibo (0,255 g, 1,01mmol), 1,1'-*bis*(diphenylphosphino)-feroxen-diclopaladi (II) (30,7 mg, 0,04 mmol) và kali axetat (0,247 g, 2,52 mmol) trong dioxan (5 mL) được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi pha loãng bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Phần cặn sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, ethyl axetat 30% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,17g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

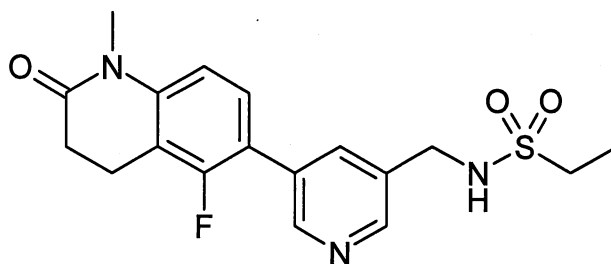
[E] [5-(8-clo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic



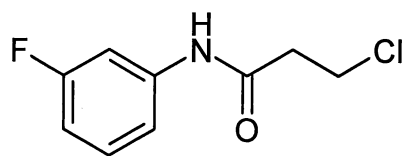
Trong điều kiện bảo vệ bằng argon, bổ sung *bis*(triphenylphosphin) paladi(II)clorua (4 mg, 0,05 mmol), tiếp theo là bổ sung dung dịch Na_2CO_3 1N chứa nước (1 mL), vào dung dịch của 8-clo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (160 mg, 0,5 mmol) và (5-bromopyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11, 158 mg, 0,6 mmol) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra sau đó được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 110°C trong 45 phút. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (5 mL) và rót vào dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa (10 mL). Chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (3 x 5 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước và nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (65 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 394,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 210

[5-(5-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic

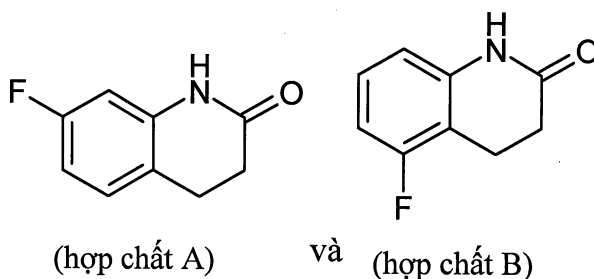


[A] 3-clo-*N*-(3-flo-phenyl)-propionamit



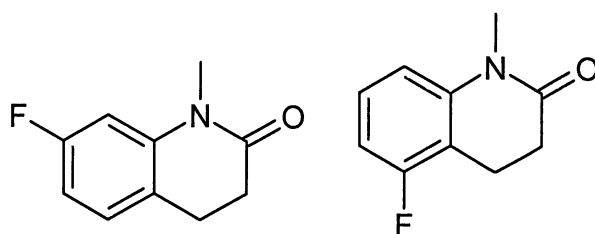
Bổ sung pyridin (21 mL, 260,2 mmol) và 3-clopropionyl clorua (12 mL, 124,4 mmol) vào dung dịch của 3-floanillin (10 mL, 104,02 mmol) trong DCM (100 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng cho đến khi nguyên liệu ban đầu biến mất như được thể hiện bằng cách phân tích LC-MS. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được pha loãng bằng H₂O và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn. Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[B] 7-flo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất A) và 5-flo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất B)



Bình dung tích 50mL được làm khô bằng ngọn lửa được lắp thanh khuấy từ được nạp 3-clo-*N*-(3-flo-phenyl)-propionamit (10 g, 49,6 mmol) và AlCl₃ (23,1 g, 173,6 mmol). Trên bề dầu được gia nhiệt trước, bình này được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng 120~125 °C trong 2 giờ cho đến khi LC-MS thể hiện phản ứng này hoàn thành. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được xử lý từ từ bằng nước đá. Sau khi chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ được thu gom được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không tạo ra chất rắn màu trắng là hỗn hợp thô của hai sản phẩm đồng phân vị trí (A:B) theo tỷ lệ là 5,3:1 (7,63 g, 93,2%).

[C] 7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on và 5-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on

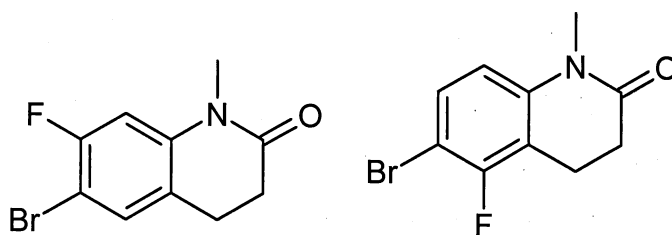


(hợp chất A)

và (hợp chất B)

Bổ sung kali *tert*-butoxit (22,4 g, 0,2 mol) vào dung dịch lạnh như đá của hỗn hợp của 7-flo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on và 5-flo-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (16,5 g, 0,1 mol) trong DMF (200 mL) thành 2 phần. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút trước khi bổ sung MeI (25,4 g, 0,18 mol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (500 mL) và rót vào 200 mL HCl 1M chứa nước. Sau khi chiết bằng EtOAc (200 mL, 3 lần), các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra các hợp chất thô ở tiêu đề là chất dầu (16,0 g, 89%). Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[D] 6-bromo-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on và 6-bromo-5-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



(hợp chất A)

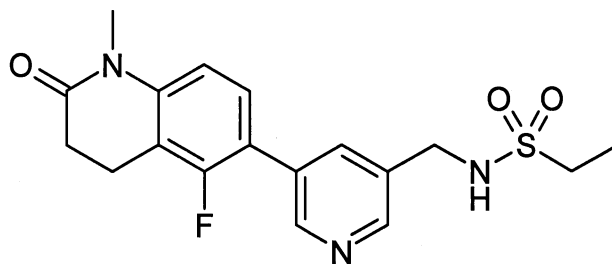
và

(hợp chất B)

Bổ sung NBS (16,0 g, 89,4 mmol) vào dung dịch lạnh như đá của hỗn hợp của 7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on và 5-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (16,0 g, 89,4 mmol) trong DMF (200 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Khi LC-MS chỉ ra phản ứng này hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (500 mL) và rót vào 500 mL nước. Sau đó lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc (200 mL, 3 lần). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và

được cô trong chân không tạo ra hợp chất thô ở đề mục dưới dạng chất dầu (18,0 g, 78%). Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

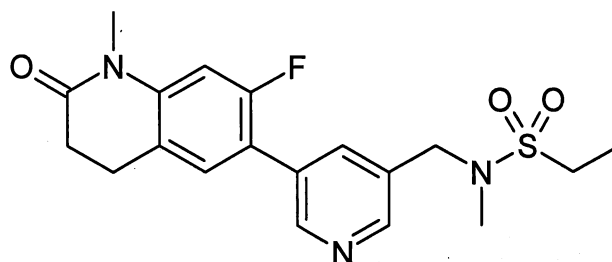
[E] [5-(5-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất trung gian A-1 [B], cho hỗn hợp của 6-bromo-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on và 6-bromo-5-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on phản ứng với 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-*bi*(1,3,2-dioxaborolan) với sự có mặt của kali axetat và PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ và sau đó cho sản phẩm phản ứng này phản ứng với (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11) tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45. Sản phẩm phản ứng thô được tách ra bằng HPLC điều chế để tạo ra [5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic (ví dụ 16) cũng như hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 378,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 211

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit etansulfonic

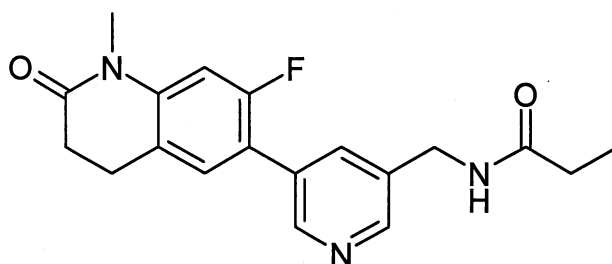


Bổ sung kali *tert*-butoxit (67,2 mg, 0,60 mmol) vào dung dịch của [5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic (ví dụ 16, 0,15 g, 0,39 mmol) trong DMF (5 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp

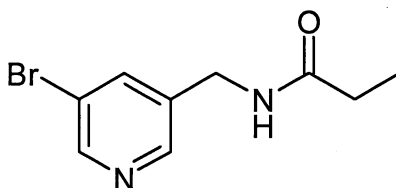
tạo ra trong 30 phút ở 0°C trước khi bổ sung từng giọt metyl iodua (84,6 mg, 0,6 mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp này được xử lý bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được thu gom sau đó được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Phần cặn sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, metanol 5% trong diclometan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (93 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 392,1(M+H)⁺.

Ví dụ 212

N-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit

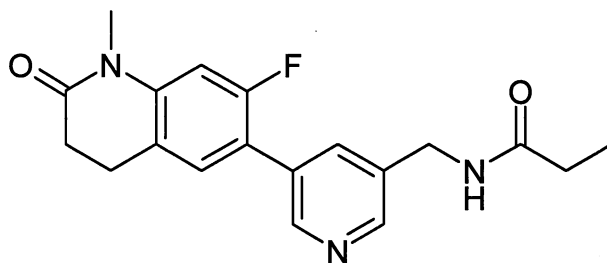


[A] N-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-propionamit



Bổ sung NaH (61 mg, 2,4 mmol) vào dung dịch của propionamit (146 mg, 2,0 mmol) trong DMF (10 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút trước khi bổ sung 3-bromo-5-clometyl-pyridin (hợp chất trung gian A-12 [A], 412 mg, 2,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi bổ sung nước. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất ở đề mục (400 mg, 82%) dưới dạng chất rắn.

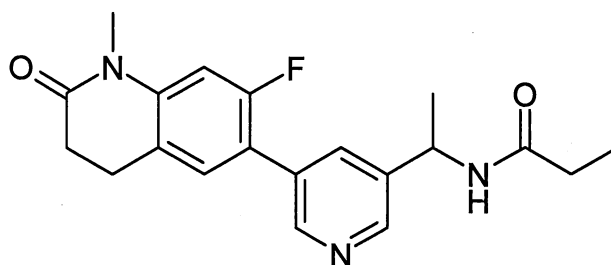
[B] N-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit



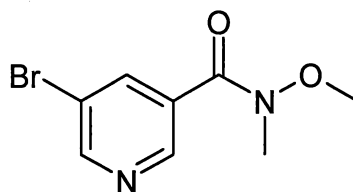
Bổ sung *bis*(triphenylphosphin)paladi (II)clorua (38 mg, 0,054 mmol) và 1 N Na₂CO₃ chứa nước (2,5 mL) vào hỗn hợp của 7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22, 168 g, 0,55 mmol) và *N*-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-propionamit (122 mg, 0,5 mmol) trong DMF (3 mL), xối sạch bằng argon trong 1 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong 45 phút. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nó được pha loãng bằng EtOAc (5 mL) và rót vào dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa (10 mL). Chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (3 x 5 mL) và các chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước và nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 342,1(M+H)⁺.

Ví dụ 213

(rac)-*N*-{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-propionamit

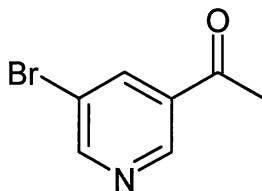


A] 5-bromo-*N*-metoxy-*N*-metyl-nicotinamit



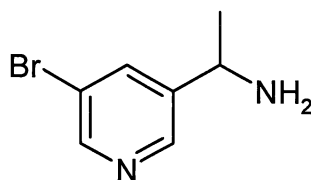
Bổ sung HOBt (400 mg, 0,3 mmol), EDCI (2,09 g, 11 mmol) và Et₃N (1,11 g, 11 mmol) vào dung dịch của axit 5-bromo-nicotinic (2,02 g, 10 mmol) và *O,N*-dimethyl-hydroxylamin (670 mg, 11 mmol) trong DMF (100 mL). Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,08 g, 85%) dưới dạng chất rắn.

[B] 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etanon



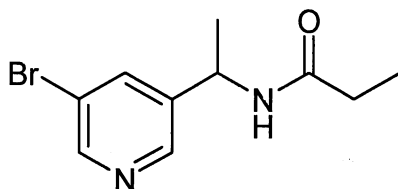
Bổ sung MeMgBr (1,52 g, 12,75 mmol) vào dung dịch của 5-bromo-*N*-metoxy-*N*-metyl-nicotinamit (2,08 g, 8,5 mmol) trong THF (20 mL) ở -78°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi ngừng bằng nước. Sau khi chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,5 g, 88%).

[C] (rac)-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etylamin



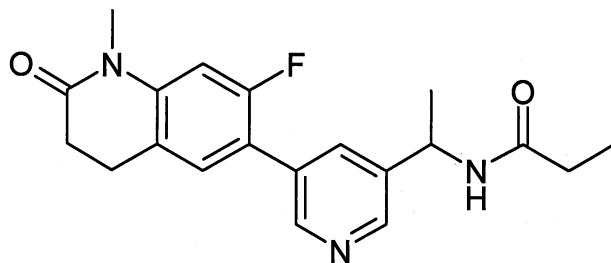
Bổ sung Ti(O-*i*Pr)₄ (1,14 g, 4 mmol) vào dung dịch của 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etanon (400 mg, 2 mmol) trong metanolic amoniac (10 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy qua đêm. Sau khi làm lạnh ở 0°C, bổ sung NaBH₄ vào hỗn hợp này và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Bổ sung nước và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Hỗn hợp này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[D] (rac)-*N*-[1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-ethyl]-propionamit



Ở 0°C, bổ sung từng giọt propionyl clorua (138 mg, 1,5 mmol) vào dung dịch của (rac)-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etylamin (201 mg, 1 mmol) và Et₃N (153 mg, 1,5 mmol) trong DCM (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi hỗn hợp này được cô đến khô. Phần cặn được hòa tan lại trong EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất ở đề mục (200 mg, 78%).

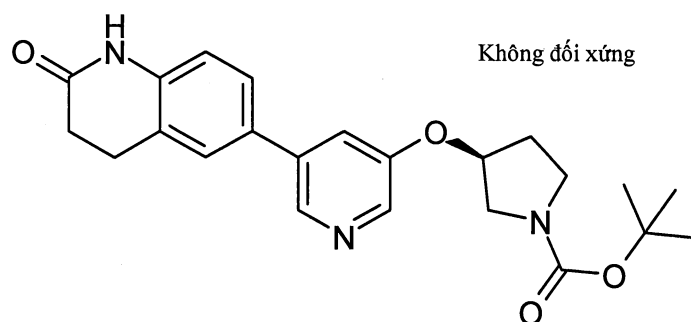
[E] (rac)-*N*-{1-[5-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-propionamit



Bổ sung *bis*(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (38 mg, 0,054 mmol) và 1 N Na₂CO₃ chứa nước (2,5 mL) vào hỗn hợp của 7-fluoro-1-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22, 168 g, 0,55 mmol) và (rac)-*N*-[1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-ethyl]-propionamit (125 mg, 0,5 mmol) trong DMF (3 mL), xối sạch bằng argon trong 1 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 45 phút. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (5 mL), và được rót vào dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa (10 mL). Chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (3 x 5 mL) và các chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước và nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (35 mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 356,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 214

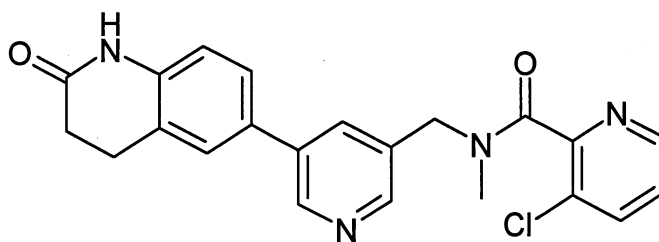
tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-on (hợp chất trung gian A-34) được kết hợp với tert-butyl este của axit (S)-3-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (hợp chất trung gian A-29) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu xám đậm. MS: 410,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 215

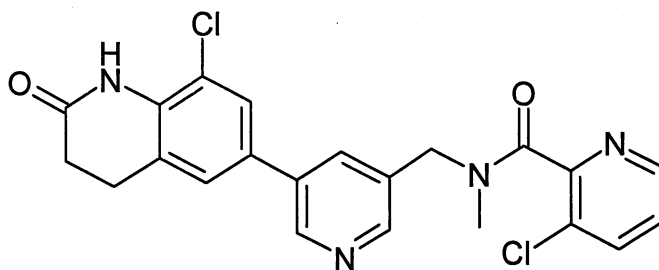
Metyl-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-on (hợp chất trung gian A-34) kết hợp với *N*-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-3-clo-*N*-methylpicolinamit (hợp chất trung gian A-57) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu nâu nhạt. MS: 407,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 216

[5-(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic



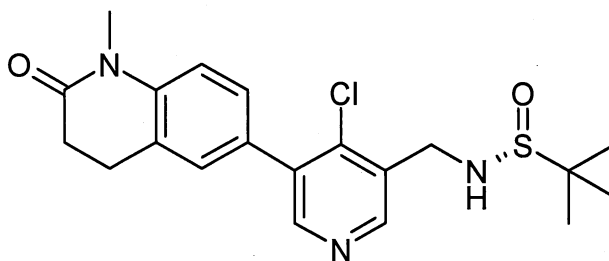
Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 203, cho methyl-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic (ví dụ 215) phản ứng với *N*-clo-suxinimit để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS: 441,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 217

[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic

Không đối xứng

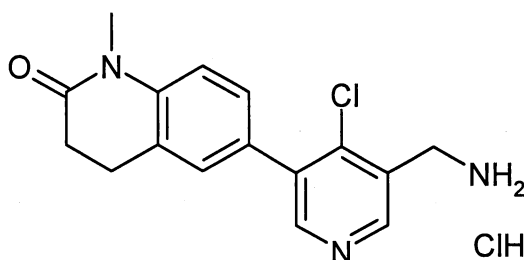
Chiral



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) kết hợp với (R)-*N*-((5-bromo-4-clopyridin-3-yl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (hợp chất trung gian A-58) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu da cam. MS: 406,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 218

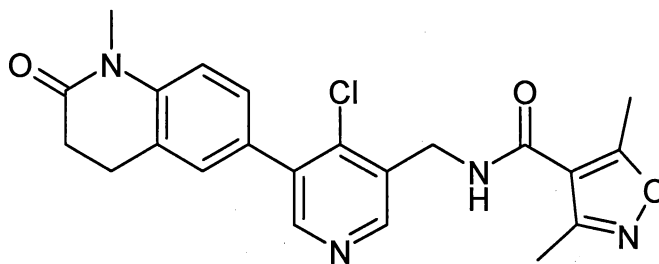
6-(5-aminometyl-4-clo-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 42, cho [4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (ví dụ 217) phản ứng với hydro clorua (trong dioxan) trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 302,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 219

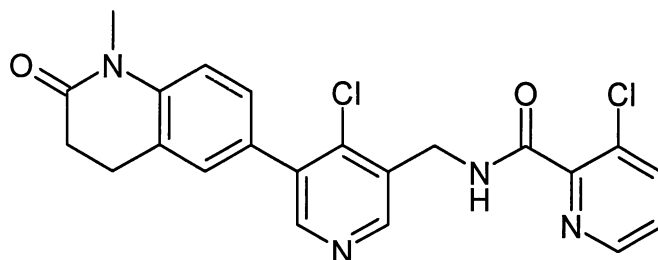
[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic



Bổ sung EDCI (0,034 g, 0,077 mmol), hydroxybenzotriazol (0,017 g, 0,077 mmol), bazơ Hünig (0,057 g, 0,443 mmol) và axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic (0,021 g, 0,148 mmol) vào dung dịch của 6-(5-aminometyl-4-clo-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 218, 0,05 g, 0,148 mmol) trong DMF khô (1 mL) và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, được rót vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 5% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,03 g, 48%) dưới dạng chất rắn không màu. MS: 425,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 220

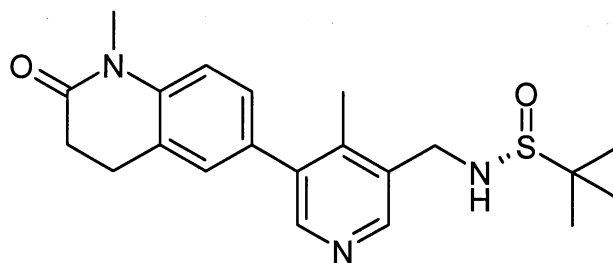
[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 75, cho 6-(5-aminomethyl-4-clo-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 218) kết hợp với axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 441,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 221

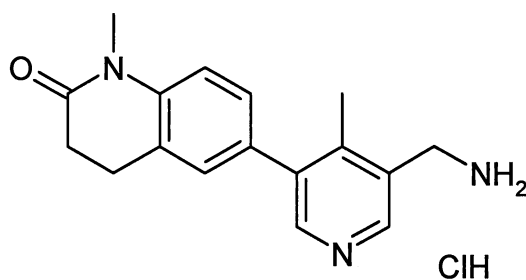
[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) kết hợp với (5-bromo-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (hợp chất trung gian A-59) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: 386,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 222

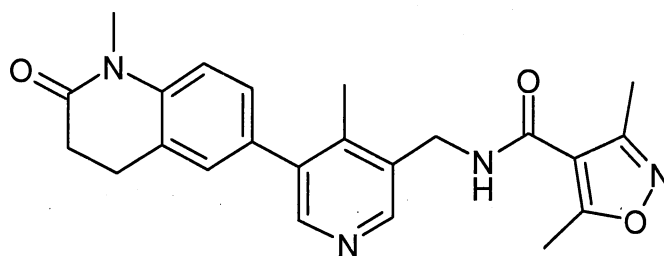
6-(5-aminometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 42, cho [4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (ví dụ 221) phản ứng với hydro clorua (trong dioxan) trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 282,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 223

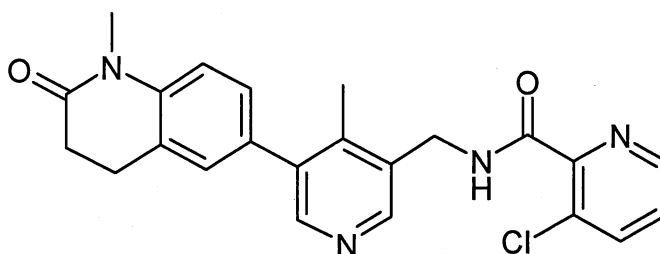
[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 219, cho 6-(5-aminometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 222) kết hợp với axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 405,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 224

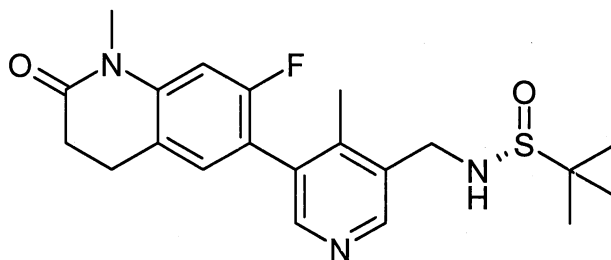
[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 75, cho 6-(5-aminometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 222) kết hợp với axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 421,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 225

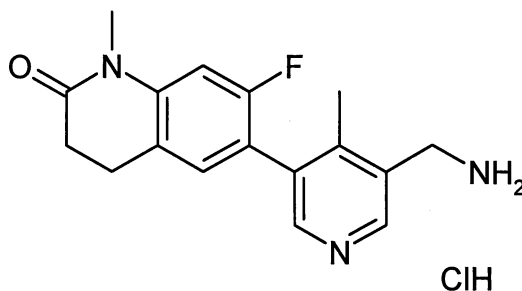
[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22) kết hợp với (5-bromo-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (hợp chất trung gian A-59) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu nâu. MS: 404,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 226

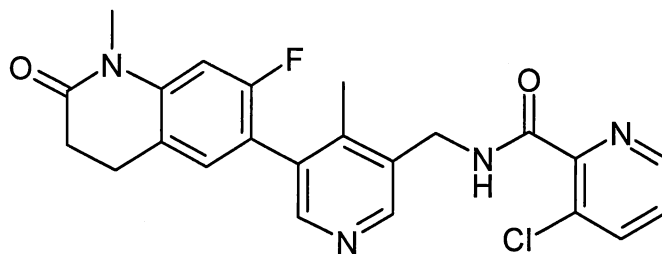
6-(5-aminometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 42, cho [5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (ví dụ 225) phản ứng với hydro clorua (trong dioxan) trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS: 300,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 227

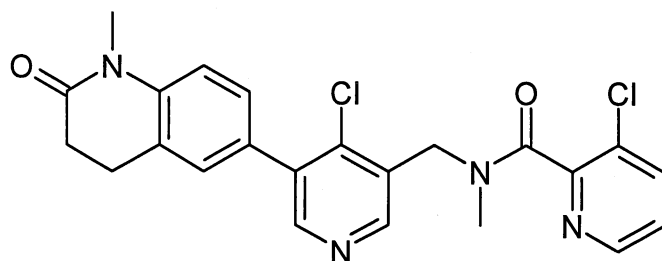
[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 75, cho 6-(5-aminomethyl-4-methyl-pyridin-3-yl)-7-fluoro-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 226) kết hợp với axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 439,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 228

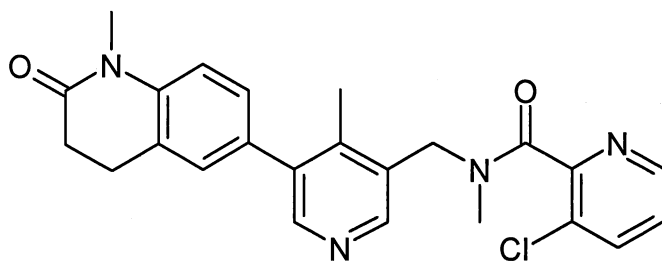
[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 195, cho [4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic (ví dụ 220) phản ứng với natri hydrua và metyl iodua để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 455,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 229

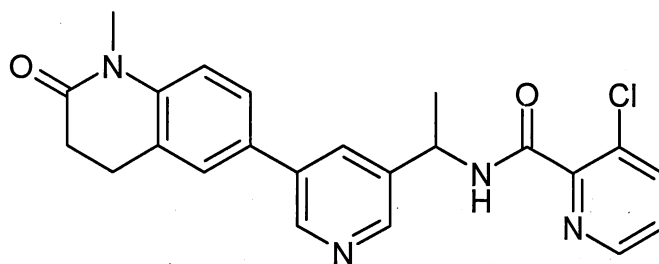
Metyl-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 195, cho [4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic (ví dụ 224) phản ứng với natri hydrua và metyl iodua để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu nâu nhạt. MS: 435,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 230

{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic

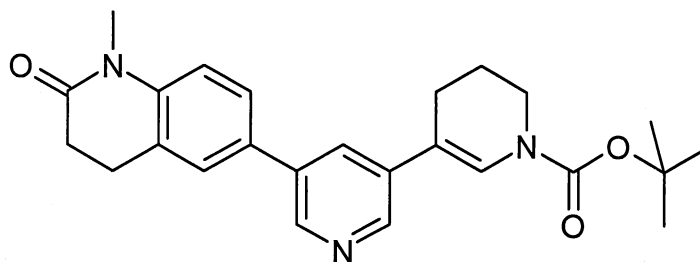


(R hoặc S)

Tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 74, cho 6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 65) kết hợp với axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 421,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 231

tert-butyl este của axit 5'-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-5,6-dihydro-4H-[3,3']bipyridinyl-1-carboxylic

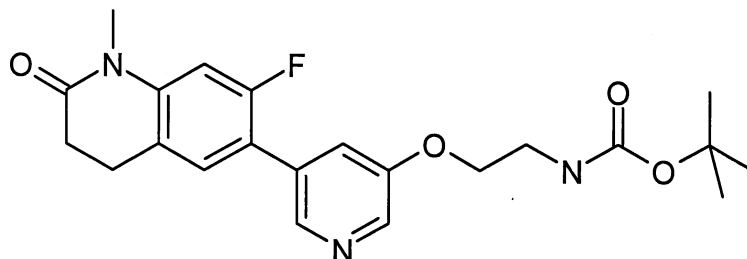


Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 6-(5-bromo-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (được điều chế từ 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) và 3,5-dibromo pyridin cũng với quy trình như được sử

dùng để điều chế hợp chất ở ví dụ 45) kết hợp với tert-butyl este của axit 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: 420,5 (M+H⁺).

Ví dụ 232

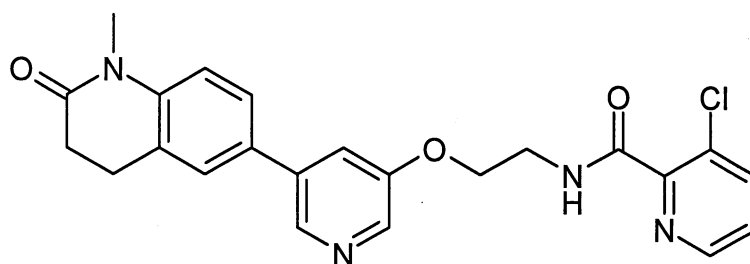
tert-butyl este của axit {2-[5-(7-flu-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-carbamic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 7-flu-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22) kết hợp với tert-butyl este của axit [2-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-etyl]-carbamic (hợp chất trung gian A-7) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn dạng sáp màu vàng. MS: 416,4 (M+H⁺).

Ví dụ 233

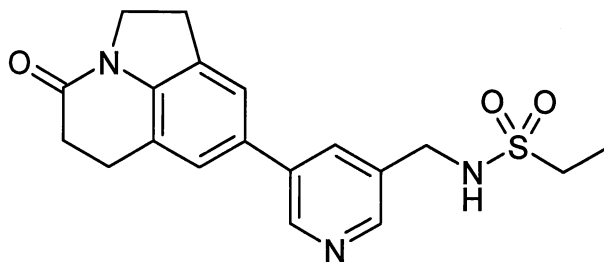
{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 75, cho 6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 42) kết hợp với axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt. MS: 437,4 (M+H⁺).

Ví dụ 234

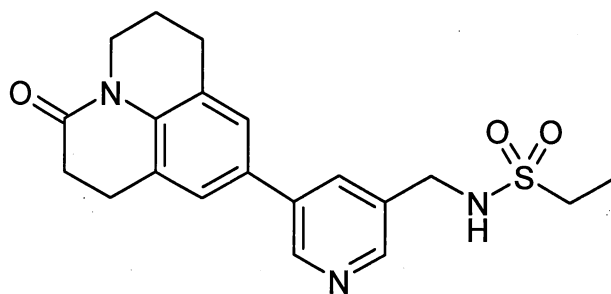
[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrido[3.2.1-ij]quinolin-8-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-
amit của axit etansulfonic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydro-1H-pyrido[3.2.1-ij]quinolin-4(2H)-on kết hợp với (5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: 372,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 235

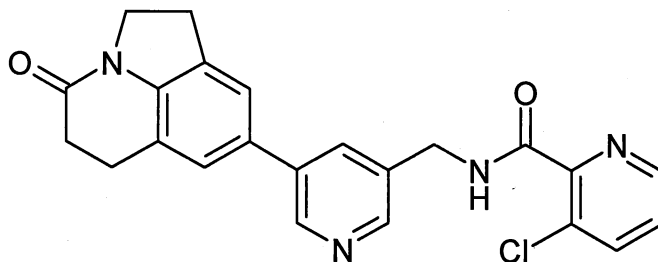
[5-(3-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3.2.1-ij]quinolin-9-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-
amit của axit etansulfonic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,6,7-tetrahydropyrido[3.2.1-ij]quinolin-3(5H)-on (được điều chế từ 9-bromo-1,2,6,7-tetrahydropyrido[3.2.1-ij]quinolin-3(5H)-on và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất trung gian A-1 [B]) kết hợp với (5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng nhạt. MS: 386,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 236

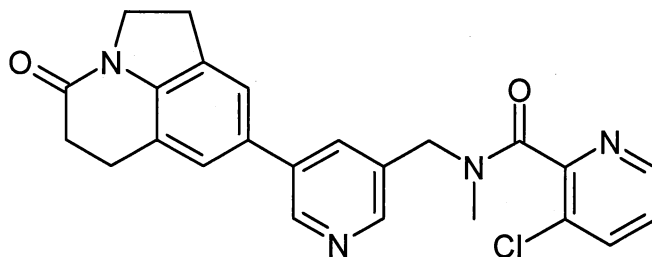
[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrido[3.2.1-ij]quinolin-8-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-
amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydro-1*H*-pyrido[3.2.1-ij]quinolin-4(2*H*)-on kết hợp với *N*-((5-bromopyridin-3-yl)metyl)-3-clopicolinamit (hợp chất trung gian A-56) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 419,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 237

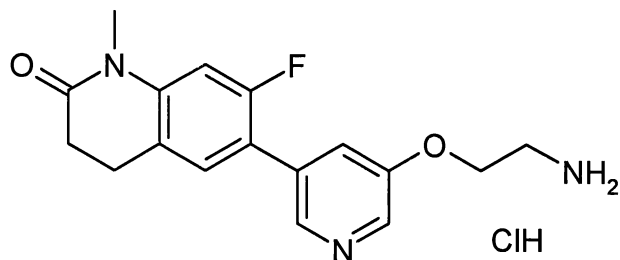
metyl-[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*-pyrido[3.2.1-ij]quinolin-8-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 195, *N*-metyl hóa của [5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*-pyrido[3.2.1-ij]quinolin-8-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic (ví dụ 236) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 433,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 238

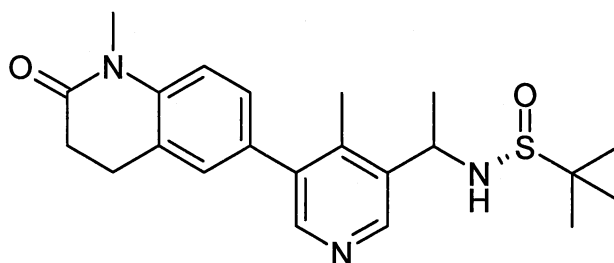
6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on
hydroclorua



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 42, cho tert-butyl este của axit {2-[5-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-ethyl}-carbamic (ví dụ 232) phản ứng với hydro clorua (trong dioxan) trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 316,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 239

{(R hoặc S)-1-[4-methyl-5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amit của axit (R)-2-methyl-propan-2-sulfinic



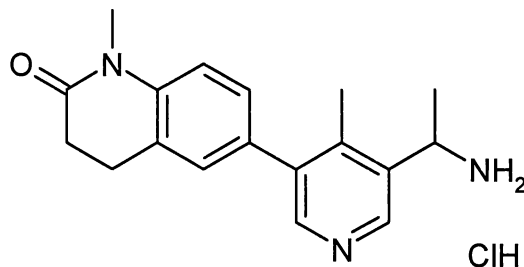
(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 1-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) phản ứng với [(R hoặc S)-1-(5-bromo-4-methyl-pyridin-3-yl)-ethyl]-amit của axit (R)-2-methyl-propan-2-sulfinic (hợp chất trung gian A-60) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu nâu đậm. MS: 400,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 240

6-[5-((R hoặc S)-1-amino-ethyl)-4-methyl-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua

24933

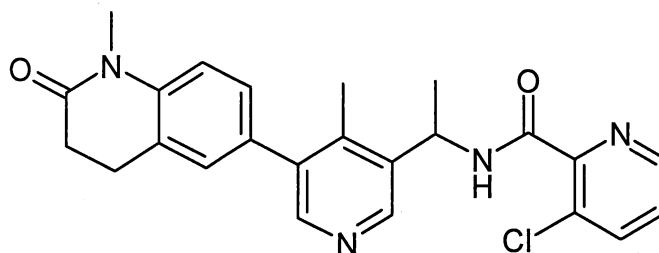


(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 42, cho {(R hoặc S)-1-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (ví dụ 239) phản ứng với hydro clorua (trong dioxan) trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS: 296,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 241

{(R hoặc S)-1-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic

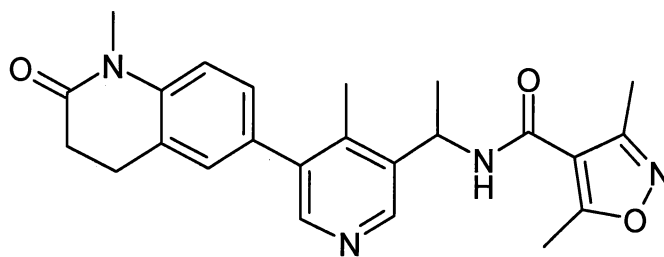


(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 75, cho 6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 240) kết hợp với axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 435,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 242

{(R hoặc S)-1-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic

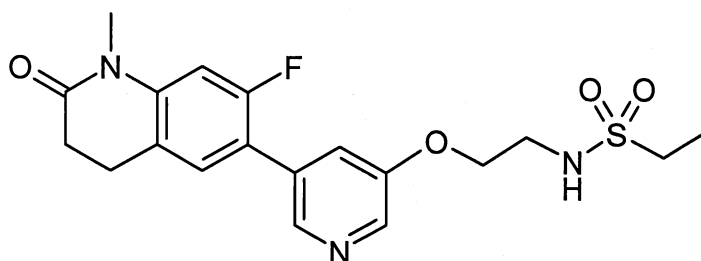


(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 219, cho 6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-methyl-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 240) kết hợp với axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: 419,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 243

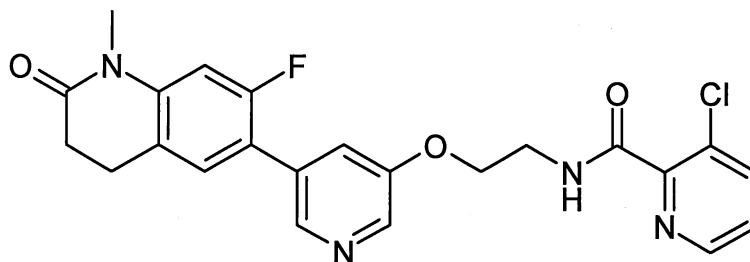
{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit etansulfonic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 38, cho 6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 238) phản ứng với etansulfonyl clorua để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn dạng vô định hình màu da cam. MS: 408,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 244

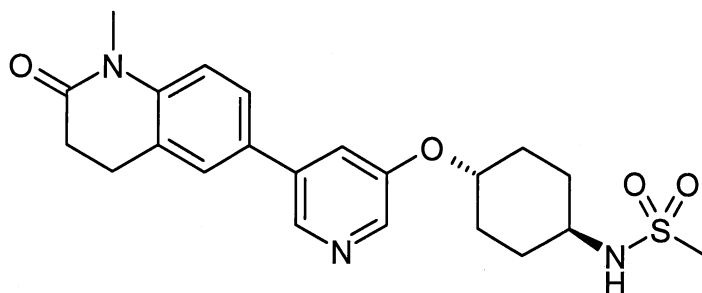
{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 75, cho 6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 238) kết hợp với axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 455,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 245

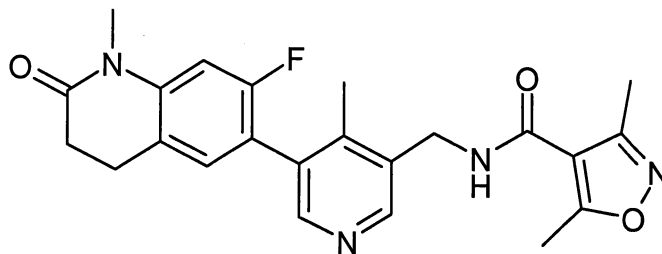
N-{((*trans*)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-metansulfonamit



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 38, cho 6-[5-((*trans*)-4-amino-xyclohexyloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 71) phản ứng với metansulfonyl clorua để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt. MS: 430,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 246

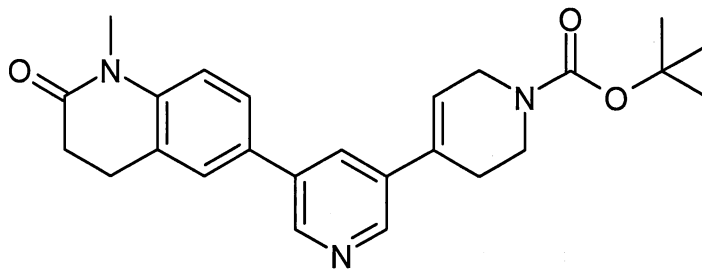
[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 219, cho 6-(5-aminometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 226) kết hợp với axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 423,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 247

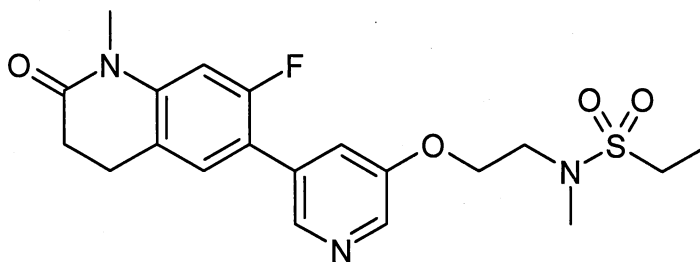
tert-butyl este của axit 5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-3',6'-dihydro-2'*H*-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 6-(5-bromo-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (được điều chế từ 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) và 3,5-dibromo pyridin cũng như với quy trình như được sử dụng để điều chế hợp chất ở ví dụ 45) kết hợp với tert-butyl este của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt. MS: 420,5 (M+H⁺).

Ví dụ 248

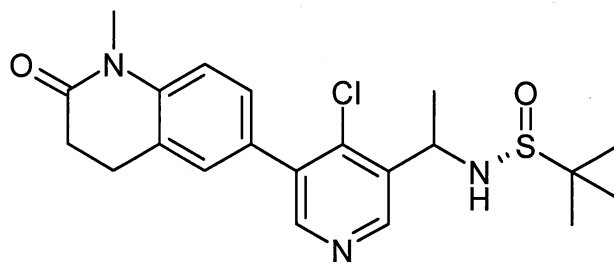
{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-metyl-amit của axit etansulfonic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 195, cho {2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit etansulfonic (ví dụ 243) phản ứng với natri hydrua và metyl iodua để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn dạng vô định hình màu da cam. MS: 422,4 (M+H⁺).

Ví dụ 249

{(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic

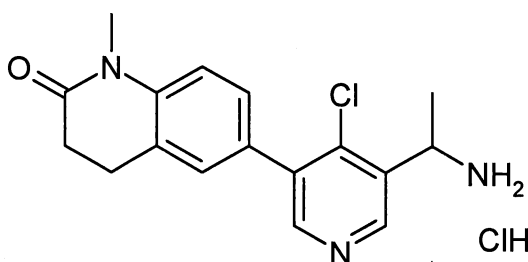


(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-1) phản ứng với [(R hoặc S)-1-(5-bromo-4-clo-pyridin-3-yl)-etyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (hợp chất trung gian A-61) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: 420,4 (M+H⁺).

Ví dụ 250

6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-clo-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua

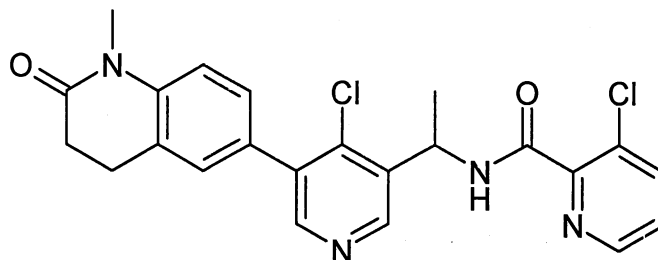


(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 42, cho {(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (ví dụ 249) phản ứng với hydro clorua (trong dioxan) trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 316,4 (M+H⁺).

Ví dụ 251

{(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic

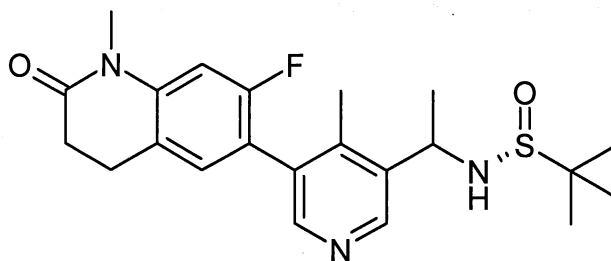


(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 75, cho 6-[5-((R hoặc S)-1-amino-ethyl)-4-clo-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 250) kết hợp với axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 455,5 (M+H⁺).

Ví dụ 252

{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic

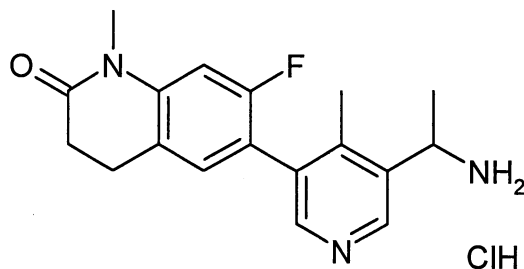


(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 45, cho 7-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (hợp chất trung gian A-22) phản ứng với [(R hoặc S)-1-(5-bromo-4-metyl-pyridin-3-yl)-etyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic (hợp chất trung gian A-60) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng. MS: 418,5 (M+H⁺).

Ví dụ 253

6-[5-((R hoặc S)-1-amino-ethyl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua

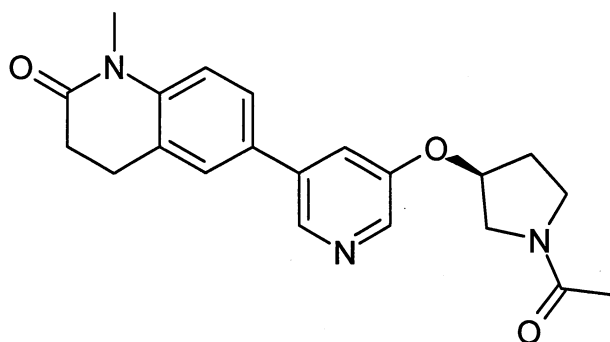


(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 42, cho {(R hoặc S)-1-[5-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-4-methylpyridin-3-yl]-ethyl}-amit của axit (R)-2-methylpropan-2-sulfinic (ví dụ 252) phản ứng với hydroclorua (trong dioxan) trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS: 314,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 254

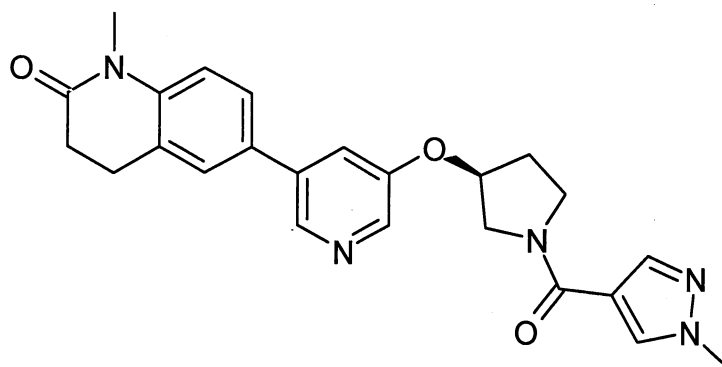
6-[5-((S)-1-Acetylpyrrolidin-3-yloxy)pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 76, cho 1-methyl-6-[5-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 60) phản ứng với axetyl clorua để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 366,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 255

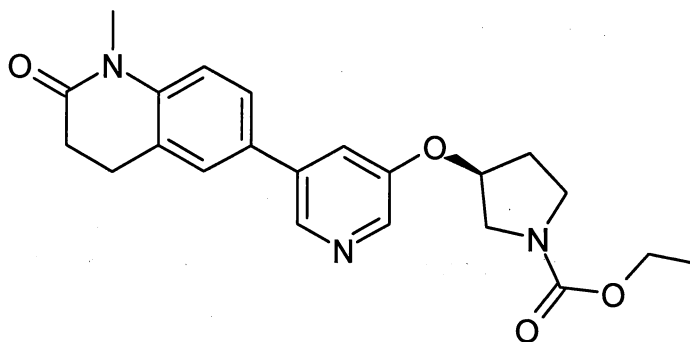
1-methyl-6-{5-[(S)-1-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yloxy]pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on



Bổ sung từng giọt dung dịch anhydrit của axit propylphosphonic (trime vòng) (50% trong EtOAc, 0,177 mL, 0,25 mmol) vào dung dịch của 1-metyl-6-[5-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (0,04 g, 0,111 mmol, ví dụ 60), axit 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (0,021 g, 0,167 mmol) và bazơ Hunig (0,036 g, 0,278 mmol) trong EtOAc (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, được rót vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 10% để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,036 g, 75,1%) dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: 432,4 (M+H⁺).

Ví dụ 256

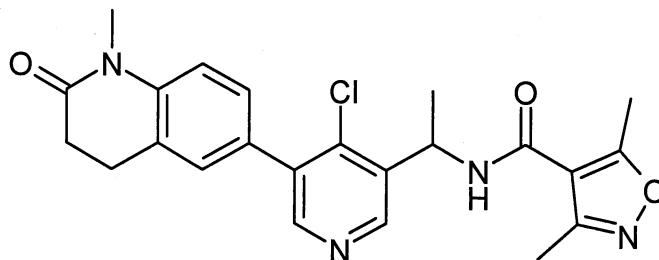
Etyl este của axit (S)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 76, cho 1-metyl-6-[5-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 60) phản ứng với etyl este của axit cloformic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt. MS: 396,5 (M+H⁺).

Ví dụ 257

{(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic

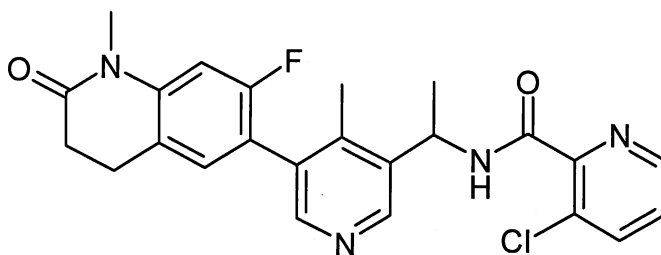


(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 219, cho 6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-clo-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 250) kết hợp với axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng nhạt. MS: 439,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 258

{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic

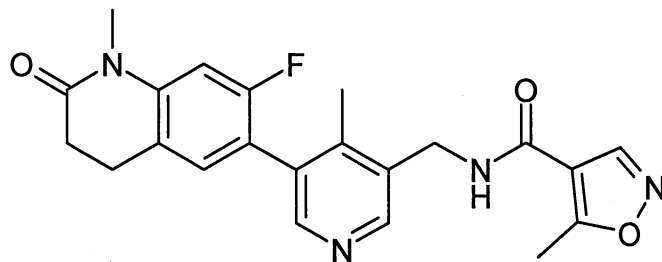


(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 75, cho 6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 253) kết hợp với axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 453,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 259

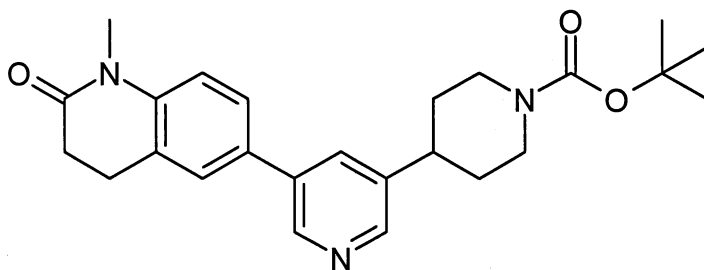
[5-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-methyl-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit 5-methyl-isoxazol-4-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 219, cho 6-(5-aminomethyl-4-methyl-pyridin-3-yl)-7-fluoro-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 226) kết hợp với axit 5-methyl-isoxazol-4-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 409,6 (M+H⁺).

Ví dụ 260

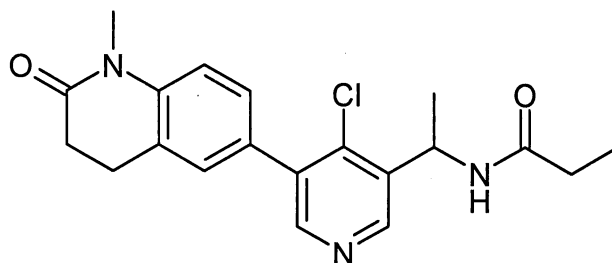
tert-butyl este của axit 5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'*H*-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic



Cho tert-butyl este của axit 5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-3',6'-dihydro-2'*H*-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic (ví dụ 247, 0,128 g, 0,305 mmol) trong MeOH (50 mL) chạy qua khối hình chữ H trong 2 giờ (tốc độ chảy: 0,5 mL/phút; nhiệt độ: 60°C; chất xúc tác: Pd/C 10% (THS 01111); kiểu hydro hoàn toàn). Dung dịch tạo ra được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,106 g, 74%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng. MS: 422,5 (M+H⁺).

Ví dụ 261

N-{(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-propionamit

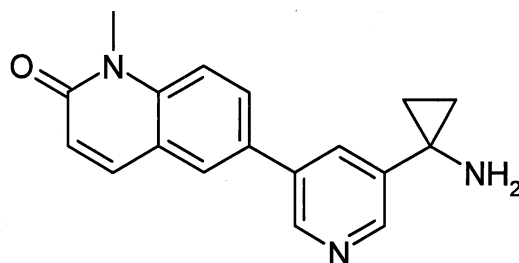


(R hoặc S)

Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 76, cho 6-[5-((R hoặc S)-1-amino-ethyl)-4-clo-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 250) phản ứng với propionyl clorua để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 372,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 262

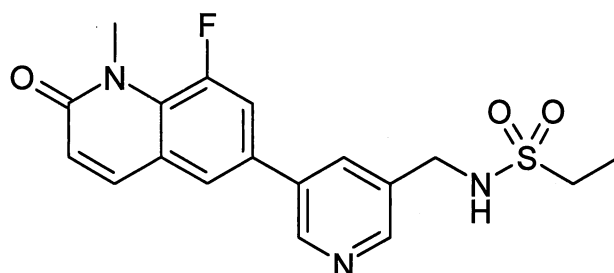
6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-1*H*-quinolin-2-on



Bổ sung TEA (0,141 g, 1,4 mmol) và diphenylphosphoryl azit (0,384 g, 1,4 mmol) vào dung dịch của axit 1-(5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)pyridin-3-yl)xyclopropanecarboxylic (ví dụ 59 [C], 0,3 g, 0,931 mmol) trong toluen (15 mL) và sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp này trong chân không, hòa tan phần cặn trong THF (30 mL) và dung dịch này được làm lạnh xuống 0°C. Sau đó, bổ sung dung dịch KOtBu (0,627 g, 5,58 mmol) trong THF (13 mL) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 0°C và sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc hỗn hợp này trong chân không, phần cặn được hấp phụ trước trên silicagel và được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH-DCM 0 đến 10% tạo ra chất rắn vô định hình màu vàng (0,104 g). Nguyên liệu này sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột Gemini-NX, rửa giải bằng gradien MeOH-H₂O (TEA 0,05%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,02 g, 7%) dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: 292,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 263

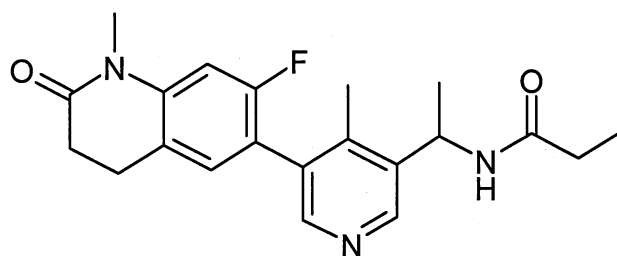
[5-(8-flo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic



Hỗn hợp của 8-flo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on (ví dụ 208 [E], 20 mg, 0,066 mmol), (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (hợp chất trung gian A-11, 27,4 mg, 0,098 mmol), *bis*(triphenylphosphin)-paladi(II) clorua (4,6 mg, 0,0066 mmol), và dung dịch natri cacbonat chứa nước (2 N, 0,07 mL) trong DMF (1 mL) được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Sau khi pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Phần cặn sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (2,5 mg, 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 376,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 264

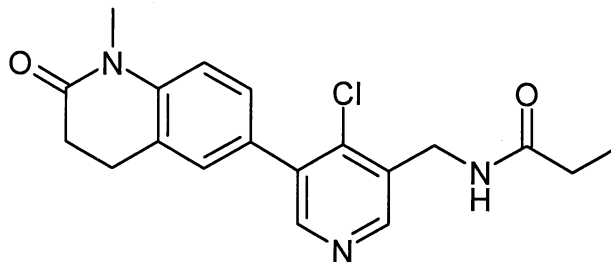
N-{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-etyl}-propionamit



Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 76, cho 6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 253) phản ứng với propionyl clorua để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: 370,6 (M+H)⁺.

Ví dụ 265

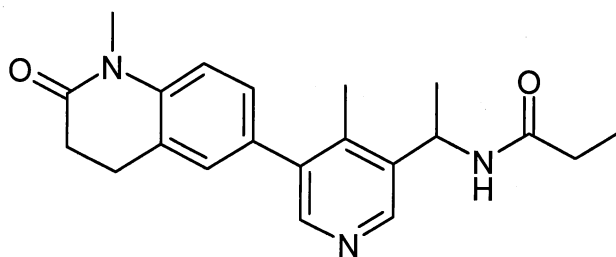
N-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit



Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 76, cho 6-(5-aminometyl-4-clo-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 218) phản ứng với propionyl clorua để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 358,4 (M+H⁺).

Ví dụ 266

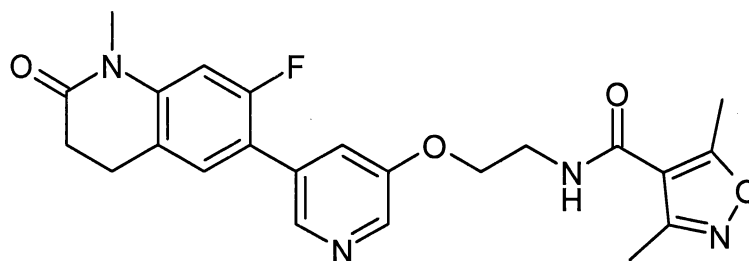
N-{(R hoặc S)-1-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-propionamit



Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 76, cho 6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-on hydroclorua (ví dụ 240) phản ứng với propionyl clorua để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: 352,5 (M+H⁺).

Ví dụ 267

{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 219, cho 6-[5-(2-amino-ethoxy)-pyridin-3-yl]-7-fluoro-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydrochlorua (ví dụ 238) kết hợp với axit 3,5-dimethyl-isoxazol-4-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS: 439,4 ($M+H^+$).

Ví dụ A

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng theo cách đã biết để dùng làm thành phần hoạt tính để bào chế các viên nén chứa hợp phần sau:

Đối với mỗi viên nén

Thành phần hoạt tính	200 mg
Xenluloza vi tinh thể	155 mg
Tinh bột ngô	25 mg
Bột talc	25 mg
Hydroxypropylmetylxenluloza	20 mg
	425 mg

Ví dụ B

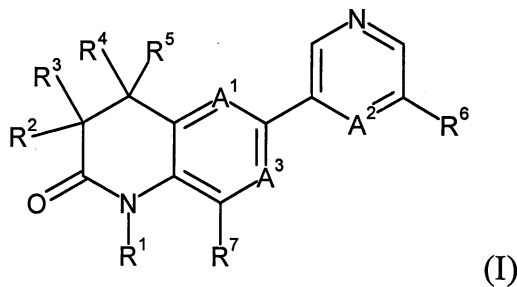
Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng theo cách đã biết để dùng làm thành phần hoạt tính để bào chế viên nang chứa hợp phần sau:

Đối với mỗi viên nang

Thành phần hoạt tính	100,0 mg
Tinh bột ngô	20,0 mg
Lactoza	95,0 mg
Bột talc	4,5 mg
Magie stearat	0,5 mg
	220,0 mg

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R¹ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R² là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R³ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R⁴ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

hoặc R³ và R⁴ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành liên kết đôi;

R⁵ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R⁶ là R⁸;

R⁷ là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

hoặc R¹ và R⁷ cùng với các nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyxycloalkyl được thể bằng một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R⁸ là -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-NR¹⁵R¹⁶,

-N_mR¹⁷-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-NR¹⁵R¹⁶ hoặc

-S_m(O)_r-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-NR¹⁵R¹⁶;

R⁹ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R¹⁰ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

R¹¹ là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

hoặc R¹⁰ và R¹¹ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành liên kết đôi;

R¹² là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyxycloalkyl;

hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

R^{13} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloalkoxyalkyl;

R^{14} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloalkoxyalkyl;

hoặc R^{10} và R^{14} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_t-$;

R^{15} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl

hoặc hydroxyalkyl;

R^{16} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloalkoxyalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, phenylalkyl, phenylalkyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ hoặc $-C(O)NR^{18}R^{19}$, trong đó phenylalkyl được thế, aryl được thế, heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylxycloalkylalkyl, haloalkoxyalkylalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, halogen, hydroxy, oxo, xyano, triazolylalkyl, tetrazolylalkyl, amino, amino được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, aminocarbonyl, aminocarbonyl được thế, alkylcarbonylamino, xycloalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl và xycloalkylcarbonylaminoalkyl, trong đó amino được thế, aminoalkyl được thế và aminocarbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkylalkyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl, trong đó trong trường hợp R^{15} là H hoặc alkyl và R^{16} là H hoặc alkyl, thì tổng của n, p và q ít nhất bằng 1;

hoặc R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

hoặc R^{13} và R^{15} cùng với các nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

hoặc R^{11} và R^{15} cùng với các nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

hoặc R^9 và R^{15} cùng với các nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{23} , R^{24} và R^{25} ;

R^{17} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

R^{18} là alkyl, xycloalkyl, haloalkyl, haloxyycloalkyl, hydroxyalkyl, haloxyhydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylcacbonyloxyalkyl, aryl, aryl được thế, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, trong đó aryl được thế, heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, haloxyycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, haloxyycloalkylalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, alkoxycacbonyl, halogen, hydroxy, oxo, xyano, triazolylalkyl, tetrazolylalkyl, amino, amino được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, aminocacbonyl, aminocacbonyl được thế, alkylcacbonylamino, xycloalkylcacbonylamino, alkylcacbonylaminoalkyl và xycloalkylcacbonylaminoalkyl, trong đó amino được thế, aminoalkyl được thế và aminocacbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkylalkyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl;

R^{19} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

A^1 là CR^{20} ;

A^2 là CR^{21} ;

A^3 is CR^{22} ;

R^{20} là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

R^{21} là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

R^{22} là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyycloalkyl;

mỗi R^{23} , R^{24} và R^{25} độc lập được chọn từ H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, haloxyycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, haloxyycloalkylalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$, halogen, hydroxy, oxo, xyano, triazolylalkyl, tetrazolylalkyl, amino, amino được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, aminocarbonyl, aminocarbonyl được thế, alkylcarbonylamino, xycloalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl và xycloalkylcarbonylaminoalkyl, trong đó amino được thế, aminoalkyl được thế và aminocarbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkylalkyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl;

trong đó trong trường hợp m bằng 0 và R^9 và R^{15} , hoặc R^{11} và R^{15} hoặc R^{13} và R^{15} hoặc R^{15} và R^{16} cùng với các nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, thì ít nhất một trong R^{23} , R^{24} , R^{25} và R^{16} khác với H, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, halogen, hydroxy, xyano, amino, amino được thế, aminocarbonyl, aminocarbonyl được thế, trong đó amino được thế và aminocarbonyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai alkyl, và $-C(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, trong đó R^{18} là alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halohydroxyalkyl, alkoxyalkyl hoặc haloalkoxyalkyl;

m bằng 0 hoặc 1, trong đó trong trường hợp m bằng 1, thì tổng của n và p bằng 2, 3 hoặc 4;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

p bằng 0, 1 hoặc 2;

q bằng 0, 1 hoặc 2;

r bằng 0, 1 hoặc 2, trong đó trong trường hợp m bằng 0 thì r bằng 0;

t bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc các muối hoặc este được dùng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^8 là $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^{16} là $-C(O)R^{18}$.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^{15} là alkyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^{18} là heteroaryl được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl và halogen.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất này được chọn từ:

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylcarbamoyl]-metyl este của axit axetic;

2-hydroxy-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-axetamit;

6-[5-(2-hydroxy-etylamin)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((R)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-hydroxymetyl-5-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-etylaminometyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-metyl-6-[5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-(5-Benzylamino-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-hydroxymetyl-5-oxo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-metyl-6-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(1,4,4-trimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

1-metyl-6-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-metyl-6-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

Metyl este của axit (S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-pyrolidin-2-carboxylic;

1-metyl-6-{5-[(S)-2-(2,2,2-triflo-etoxymetyl)-pyrolidin-1-ylmetyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[6-(2-hydroxy-etylamino)-pyrazin-2-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-(6-Benzylamino-pyrazin-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

7-Flo-6-[6-(2-hydroxy-etylamino)-pyrazin-2-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-(6-Benzylamino-pyrazin-2-yl)-7-fluoro-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

tert-butyl este của axit 6-[6-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyrazin-2-yl]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylic;

tert-butyl este của axit 6-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylic;

6-[5-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-[6-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyrazin-2-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-(5-aminomethyl-pyridin-3-yl)-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

N-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-propionamid;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amid của axit propan-2-sulfonic;

tert-butyl este của axit {2-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-ethyl}-carbamic;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amid của axit 3-methoxy-isoxazol-5-carboxylic;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amid của axit xyclopropanecarboxylic;

6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one hydroclorua;

N-{2-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-ethyl}-propionamid;

6-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶-[1,2]thiazinan-2-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

và các muối được dùng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất này được chọn từ:

tert-butyl este của axit (S)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxymetyl]-azetidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (R)-3-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit 3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-azetidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-piperidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit 4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-piperidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (S)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxymetyl]-pyrolidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (R)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic;

{3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-oxetan-3-yl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

{(S hoặc R)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R) 2-metyl-propan-2-sulfinic;

tert-butyl este của axit {(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-carbamic;

6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-metyl-6-[5-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

1-metyl-6-[5-((S)-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

1-metyl-6-[5-(piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-((S)-1-azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S hoặc R)-1-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

1-metyl-6-[5-((S)-1-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

7-flo-1-metyl-6-[5-((R)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

1-metyl-6-[5-((R)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-(3-amino-oxetan-3-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-(azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-((trans)-4-amino-xyclohexyloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-(1-amino-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit
3,5-dimethyl-isoxazol-4-carboxylic;

6-[5-(((S)-1-cyclopropanecarbonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl)-1-methyl-3,4-
dihydro-1H-quinolin-2-on;

3-methyl-N-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-
butyramit;

3,3,3-trifluoro-N-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-
propionamit;

2-hydroxy-2-methyl-N-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-
ylmethyl]-propionamit;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit
5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxylic;

1-methyl-6-[5-(((S)-1-propionyl-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit
2-methoxy-pyrimidin-5-carboxylic,

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit
1-methyl-1H-imidazol-2-carboxylic;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit
5-trifluoromethyl-furan-3-carboxylic;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit
pyridazin-3-carboxylic;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit
pyrimidin-5-carboxylic;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit
1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

1-methyl-6-[5-(1-propionyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-
2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
pyridazin-4-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

6-[5-((S)-1-xyclopropanacabonyl-azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-
dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
3-metyl-isoxazol-4-carboxylic;

4-Flo-2,6-dimetyl-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-
ylmetyl]-benzamid;

1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
3,6-diclo-pyridazin-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
3-xyclopropyl-1-(2,2,2-triflo-etyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
pyrimidin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
6-metoxi-pyridazin-3-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
5-metyl-isoxazol-4-carboxylic;

{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit
của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit
của axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
6-clo-pyridazin-3-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
3-clo-6-metyl-pyridazin-4-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
5-xyclopropyl-isoxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
2-metyl-5-triflometyl-oxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
2-metyl-oxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
5-xyclopropyl-oxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
2,5-dimetyl-oxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
5-metyl-oxazol-4-carboxylic;

{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-
amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
6-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
3-metyl-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
3,6-diclo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
6-metyl-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
3-flo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
5-clo-3-metyl-pyridin-2-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((R)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

7-flo-1-metyl-6-[5-((S)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
5-triflometyl- pyrimidin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
5-metyl-pyrazin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
5-clo-pyrazin-2-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
5-triflometyl-pyrazin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((R)-1-propionyl-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

1-metyl-6-[5-(1-propionyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-
on;

N-{3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-oxetan-3-
yl}-propionamit;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của của axit 3,6-diclo-pyridazin-4-carboxylic;

7-flo-1-metyl-6-[5-((R)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-clo-3-metoxo-pyrazin-2-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-5-triflometyl-isoxazol-4-carboxylic;

{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{1-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{1-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic;

N-{(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-propionamit;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
5-triflometyl-isoxazol-4-carboxylic;

7-flo-1-metyl-6-[5-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-
on;

tert-butyl este của axit (R)-2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-
pyridin-3-yloxymetyl]-pyrolidin-1-carboxylic;

1-metyl-6-[5-((R)-1-pyrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-
on hydroclorua;

6-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-
on;

{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit
của axit etansulfonic;

3-Clo-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
benzensulfonamit;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
6-metoxy-pyridin-3-sulfonic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
3,5-dimetyl-isoxazol-4-sulfonic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
xyclopropansulfonic;

3,4-diclo-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
benzensulfonamit;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
6-clo-pyridin-3-sulfonic;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonic;

6-[5-((S)-1-etansulfonyl-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-(1-etansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 2,2,2-triflo-etansulfonic;

C,C,C-triflo-N-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

6-[5-((S)-1-etansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-1-etansulfonyl-azetidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit etansulfonic;

6-[5-((S)-1-etansulfonyl-pyrrolidin-2-ylmetoxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((R)-1-etansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((R)-1-etansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-(1-etansulfonyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit etansulfonic;

{(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-amit của axit etansulfonic;

{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

{(S hoặc R)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-
amit của axit etansulfonic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

{2-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-propyl}-
amit của axit (rac)-etansulfonic;

{xyclopropyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-
metyl}-amit của axit (rac)-etansulfonic;

{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit
của axit (rac)-etansulfonic;

6-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶-isothiazolidin-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on;

{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-propyl}-amit của
axit (rac)-etansulfonic;

etyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit etansulfonic;

metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit etansulfonic;

{1-metyl-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-
amit của axit etansulfonic;

isopropyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit
của axit etansulfonic;

(2-etoxy-etyl)-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit etansulfonic;

metyl-{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit
của axit (rac)-etansulfonic;

etyl-{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit
của axit (rac)- etansulfonic;

metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

6-{5-[2-(1,1-Dioxo-1λ⁶-isothiazolidin-2-yl)-etoxy]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

{(S hoặc R)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

metyl-{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit etansulfonic;

metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

N-metyl-N-{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-propionamit;

metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

metyl-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

metyl-{1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic;

[5-(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

6-{5-[(3-etyl-oxetan-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(7-clo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(8-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(8-clo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(5-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit etansulfonic;

N-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit;

(rac)-N-{1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-propionamit;

tert-butyl este của axit (S)-3-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic;

metyl-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

6-(5-aminometyl-4-clo-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

6-(5-aminometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

6-(5-aminometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on hydroclorua;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

metyl-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-
amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

tert-butyl este của axit 5'-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-5,6-
dihydro-4H-[3,3']bipyridinyl-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit {2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-
pyridin-3-yloxy]-etyl}-carbamic;

{2-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit
của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-8-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit etansulfonic;

[5-(3-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit etansulfonic;

[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-8-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

metyl-[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4Hpyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-8-yl)-pyridin-3-
ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

6-[5-(2-amino-etoxy)-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on
hydroclorua;

{(R hoặc S)-1-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-
yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on hydroclorua;

{(R hoặc S)-1-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-
yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-
yl]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-
amit của axit etansulfonic;

{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-
amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

N-{(trans)-4-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-
xyclohexyl}-metansulfonamit;

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-
amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

tert-butyl este của axit 5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-3',6'-
dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic;

{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-
metyl-amit của axit etansulfonic;

{(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-
etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-clo-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-
2-on hydroclorua;

{(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-
etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-
pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit (R)-2-metyl-propan-2-sulfinic;

6-[5-((R hoặc S)-1-amino-etyl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-7-flo-1-metyl-3,4-dihydro-1H-
quinolin-2-on hydroclorua;

6-[5-((S)-1-axetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-
2-on;

1-metyl-6-{5-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-pyridin-3-
yl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

etyl este của axit (S)-3-[5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-
yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[4-clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-
etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-etyl}-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic

[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 5-metyl-isoxazol-4-carboxylic;

tert-butyl este của axit 5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic;

N-{(R hoặc S)-1-[4-Clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-propionamit;

6-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-1H-quinolin-2-on;

[5-(8-flo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

N-{(R hoặc S)-1-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-etyl}-propionamit;

N-[4-Clo-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit;

N-{(R hoặc S)-1-[4-metyl-5-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-propionamit;

{2-[5-(7-flo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-etyl}-amit của axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-carboxylic;

và các muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hợp chất này được chọn từ:

6-[5-(2-hydroxy-etyl-amino)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((S)-2-hydroxymethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

[5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(7-flo-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic;

1-methyl-6-[5-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

6-[5-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-pyridin-3-yl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on;

và các muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và 9, trong đó hợp chất này là [5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic.

11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và chất mang không có tác dụng trị liệu.